Aus dem Fachbereich Medizin der Schering AG
Direktor: Prof. Dr. med. G. Laudahn

Einfluß eines Antiandrogens auf den durch einen LH-RH-Agonisten erzeugten passageren LH- und Testosteron-Anstieg

Folgerungen für die endokrine Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Elke Witthaus
aus Minden/Westfalen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549614_0015

Aus dem Fachbereich Medizin der Schering AG

Direktor: Prof. Dr. med. G. Laudahn

Einfluß eines Antiandrogens auf den durch einen LH-RH-Agonisten erzeugten passageren LH- und Testosteron-Anstieg

Folgerungen für die endokrine Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Elke Witthaus
aus Minden/Westfalen

Referent: Professor Dr. med. G. Laudahn

Korreferent: Professor Dr. med. R. Kaden

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9. Oktober 1985

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINLEITUNG	5
1.1.	Vorbemerkung	5
1.2.	Die physiologische Wirkung von LH-RH	6
1.3.	Paradoxe Wirkungen von LH-RH und LH-RH-Agonisten	7
1.4.	Experimentelle Untersuchungen mit LH-RH-Agonisten	10
1.5.	Humanpharmakologische Studien mit LH-RH-Agonisten	11
1.6.	Therapeutische Anwendung von LH-RH-Agonisten	12
2.	FRAGESTELLUNG	16
3.	MATERIAL UND METHODEN	17
3.1.	Substanzen	17
3.1.1.	Buserelin	17
3.1.2.	Cyproteronacetat	19
3.2.	Probanden	21
3.3.	Aufbau und Durchführung des Versuchs	22
3.4.	Radioimmunologische Bestimmungsmethoden	26
3.4.1.	Prinzip des Radioimmunoassays	26
3.4.2.	Bestimmung von Testosteron im Serum	27
3.4.3.	Bestimmung von Cyproteronacetat im Serum	29
3.4.4.	Bestimmung von LH im Serum	30
3.4.5.	Bestimmung von Prolaktin im Serum	31
3.5.	Auswertungsmethoden	32

4.	ERGEBNISSE	34
4.1.	Zusammenfassende Betrachtung der individuellen Konzentrationen von Testosteron und LH in den einzelnen Versuchsphasen	34
4.1.1.	Testosteron	34
4.1.2.	LH	40
4.2.	Auswertung der Ergebnisse und Statistik für Testosteron und LH	45
4.2.1.	Testosteron	45
4.2.2.	LH	49
4.3.	Konzentration von Prolaktin im Serum	52
4.4.	Cyproteronacetatserumspiegel	54
4.5.	Nachuntersuchung	56
5.	DISKUSSION	58
6.	ZUSAMMENFASSUNG	67
7.	LITERATUR	69
8.	ANHANG	82

1. EINLEITUNG

1.1. Vorbemerkung

Für die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms werden in jüngerer Zeit LH-RH-Agonisten als Alternative zu klassischen Therapiekonzepten (chirurgische Kastration, hormonelle Therapie mit Östrogenen oder Antiandrogenen) zunehmend diskutiert (9, 86). Mit diesen für den klinischen Gebrauch erst seit kurzem verfügbaren Substanzen wird die für einen hohen Prozentsatz der Prostatakarzinome entscheidende Testosteronkonzentration nach initialem Anstieg auf Kastrationsniveau gesenkt. Die Stimulation der Testosteronproduktion zu Beginn einer solchen Therapie ist ein Nachteil, da das Karzinomwachstum angeregt werden und es zu einer Verstärkung von Schmerzen bei bestehenden Knochenmetastasen kommen kann. Aus theoretischen Gründen liegt es nahe, die LH-RH-Therapie durch die gleichzeitige Anwendung von Antiandrogenen zu optimieren. Antiandrogene hemmen einerseits die Wirkung von Androgenen am Erfolgsorgan, andererseits finden sich unter diesen Verbindungen auch solche, die wie z.B. Cyproteronacetat (CPA) zusätzlich über einen zentralen Mechanismus die Testosteronsynthese vermindern.

Unter diesem Aspekt werden im folgenden Untersuchungen vorgestellt, die darauf abzielten, das Ausmaß der durch einen LH-RH-Agonisten ausgelösten initialen Testosteronstimulation durch den Einsatz von CPA, einem steroidalen Antiandrogen, zu vermindern.

1.2. Die physiologische Wirkung von LH-RH

Die Isolation des Gonadotropin-freisetzenden Hormons LH-RH (Luteinisierungshormon-Releasing Hormon) aus hypothalamischem Gewebe, die Aufklärung seiner Decapeptid-Struktur (Abb. 1), seine Synthese und damit Verfügbarkeit für experimentelle Zwecke haben in den letzten Jahren wesentlich zum Verständnis der Steuerung der Gonadenfunktion durch übergeordnete Zentren beigetragen (77, 78).

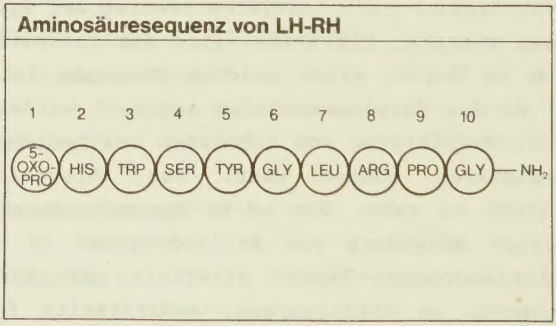

Abb. 1

Es fand sich bei vielen Spezies eine pulsatile Ausschüttung des Releasers aus Kernarealen des medialen basalen Hypothalamus, die die Voraussetzung für die physiologische Sekretion der Gonadotropine LH und FSH darstellt (14, 44). Für die normale endokrine und exokrine Gonadenfunktion beim Mann und bei der Frau sind diese LH-RH-Pulse, die im Hypophysenvorderlappen

(HVL) zur Synthese und Sekretion der Gonadotropine führen, essentiell. Nachdem feststand, welche Rolle LH-RH im Regelkreis Hypothalamus - Hypophyse - Gonaden spielt, lag es nahe, sich seine pharmakologischen Eigenschaften für die Therapie von Störungen der Reproduktionsfunktionen zunutze zu machen. Dabei ist die Imitation des pulsatilen Sekretionsmusters notwendige Bedingung für den erfolgreichen therapeutischen Einsatz zur Förderung der Fertilität bzw. der regelrechten Gonadenfunktion oder -entwicklung (53, 59).

Durch LH-RH-Pulse konnten bei Frauen mit bestimmten Amenorrhoeformen Ovulationen ausgelöst und Schwangerschaften ermöglicht werden (7, 53, 54, 57, 63). Bei Jugendlichen gelang die Behandlung der Pubertas tarda, bei männlichen Kindern die Therapie des Kryptorchismus und bei Männern mit hypothalamischem Hypogonadismus die Induktion von Testosteronbiosynthese und Spermatogenese (36, 89).

1.3. Paradoxe Wirkung von LH-RH und LH-RH-Agonisten

Genuines LH-RH ist durch einen raschen Verlust an Wirksamkeit, bedingt durch eine Halbwertzeit von nur wenigen Minuten infolge schnellen Abbaues zu unwirksamen Metaboliten, gekennzeichnet (73). Versuche, durch Dosissteigerung oder Infundieren eine nachhaltigere Wirkung zu erzielen, führten nicht zum erhofften Resultat, sondern zeigten "paradoxe" Effekte von LH-RH. Bei weiblichen Rhesusaffen, deren physiologische LH-RH- und damit auch Gonadotropinsekretion durch hypothalamische Läsionen unterbunden worden war, ließ sich die Gonadotropinsekretion durch pulsatile

Verabreichung von exogenem LH-RH wiederherstellen. LH-RH-Infusionen in unterschiedlichen Dosierungen hatten dagegen keinen Effekt (6).
Bei normalen und auch bei postmenopausalen Frauen bewirkte eine 72stündige LH-RH-Infusion zunächst eine starke Stimulation und anschließenden Abfall von LH und Sexualsteroiden: die Hypophyse war nach einer gewissen Zeit gegenüber weiterer Stimulation refraktär geworden (34, 67). Ähnliche Beobachtungen wurden bei jungen Männern unter gleichen Versuchsbedingungen gemacht (55).
Auch LH-RH-Agonisten, die zunächst mit dem Ziel der Potenzierung der profertilen Wirkung von LH-RH synthetisiert wurden, zeigen diesen "paradoxen" Effekt. Demnach verliert der HVL nach anfänglicher Stimulation seine Ansprechbarkeit auf LH-RH, die LH-Sekretion fällt ab, und ebenso sinkt der hypophysäre LH-Gehalt (47, 71, 75).

Die durch nicht-physiologische, d.h. nicht-pulsatile, Verabreichung von LH-RH induzierte antihormonelle, antifertile Wirkung beruht beim Tier offenbar neben der Desensibilisierung der Hypophyse gegenüber LH-RH auf einem LH-Rezeptorverlust der Gonaden (3, 15, 16). Herbeigeführt wird diese sogenannte Down-Regulation der gonadalen Rezeptoren wahrscheinlich durch die von LH-RH oder seinen Agonisten ausgelöste starke initiale Stimulation der LH-Sekretion (15, 18, 73).
Chronische Verabreichung von LH-RH in nicht-pulsatiler Form und in hohen Dosen oder Applikation eines Agonisten resultiert schließlich in einer reversiblen Nichtansprechbarkeit von Hypophyse und Gonaden für ihre jeweiligen Stimuli LH-RH und LH.

Neueste Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß beim Menschen der testikuläre LH-Rezeptorgehalt durch LH-RH-Agonisten nicht beeinflußt wird (37). Es scheint ein vom Tier abweichender Mechanismus der Hemmung der Testosteronbiosynthese vorzuliegen.
Vermutlich spielt die Ausschaltung der LH-Sekretion die entscheidende Rolle.

Ungeachtet der unterschiedlichen Mechanismen werden bei Versuchstieren und beim Menschen innerhalb weniger Tage bzw. Wochen Sexualhormonspiegel von Kastrationsniveau erreicht (9, 42, 47, 80).

Ein direkter Hemmeffekt von LH-RH bzw. -Agonisten auf die gonadale Steroidsynthese, der durch LH-RH-Rezeptoren in Ovarien und Testes vermittelt wird, konnte bei Ratten in vivo und in vitro, nicht aber bei Primaten, nachgewiesen werden (12, 51, 82).

LH-RH-Agonisten entstanden durch Modifikation der Aminosäuresequenz an Position 6, 7, 9 und/oder 10 des LH-RH-Moleküls. Ihre gegenüber genuinem LH-RH verstärkte Potenz ist teilweise bedingt durch stärkere Affinität zum hypophysären Rezeptor. Der Einbau von D-Aminosäuren an den genannten Positionen bedingt die größere Resistenz gegenüber enzymatischer Degradation. Diese stellt den zweiten ursächlichen Faktor für die verstärkte biologische Aktivität dieser Substanzen dar. Die zur Zeit bekannten potentesten Agonisten sind Nonapeptide, die durch Elimination der Aminosäure an Position 10 charakterisiert sind (17, 18, 73).

Die beschriebenen "paradoxen" Effekte sind im Prinzip mit kontinuierlich und in unphysiologisch hohen Dosen verabreichtem genuinem LH-RH ebenso zu erzielen wie mit LH-RH-Agonisten (67, 74, 96). Wegen ihrer längeren Wirkdauer und damit einhergehenden besseren Handhabbarkeit sind die Agonisten für experimentelle wie klinische Zwecke, sofern der Akzent auf Antifertilität und Hormonentzug liegt, die bevorzugten Substanzen.

1.4. Experimentelle Untersuchungen mit LH-RH-Agonisten

Die LH-Sekretion nach Stimulation von Säulen aus dispergierten HVL-Zellen weiblicher Ratten durch Zugabe von LH-RH oder eines Agonisten in pulsatilem 1-min-Rhythmus dauerte im Fall des Agonisten deutlich länger an als nach Natursubstanz.
Während kontinuierlicher Perfusion dieser Säulen mit dem Agonisten in konstanter Dosis erreichte der LH-Output rasch einen Peak und fiel dann innerhalb weniger Stunden ab (97).

Adulte männliche Ratten reagierten auf chronische Applikation unterschiedlicher Agonisten mit Verlust der testikulären LH-Rezeptoren, Abfall der peripheren Testosteron-Spiegel und mit Minderung der Gewichte von Hoden, Samenblasen und Prostata (3, 5, 47).
Beim Hund ließen sich vergleichbare Phänomene feststellen (72, 87).

Bei der weiblichen Ratte kommt es durch Langzeitapplikation zur Hemmung der Gonadotropine, zur Anovulation, Luteolyse, Senkung des Serum-Progesteronspiegels und zur Minderung des Uterusgewichts (20).

Die an der Ratte beobachteten Effekte von LH-RH und -Agonisten auf Gonadotropine und Stercidbiosynthese fanden sich auch bei adulten männlichen und weiblichen Affen (2, 26, 90). Die in einem der Experimente gleichzeitig durchgeführten Spermauntersuchungen zeigten eine reversible Oligo- bzw. Azoospermie (2).

Der Einfluß einiger Agonisten auf experimentell erzeugte oder spontan auftretende Tumoren wurde am Tiermodell geprüft. Die untersuchten Substanzen hemmten das Wachstum von Mammatumoren bei Nagern, die durch Dimethylbenzanthrazen oder Nitrosomethylharnstoff induziert waren (8, 27). Ebenso wurde das Größenwachstum von Dunning R-3327H Prostatatumoren der Ratte durch Behandlung der Tiere mit einem LH-RH-Agonisten deutlich vermindert (69, 79).

1.5. Humanpharmakologische Studien mit LH-RH-Agonisten

In Studien an gesunden Männern wurden die in tierexperimentellen Untersuchungen gefundenen Daten im wesentlichen bestätigt. Wie beim Tier stiegen beim Mann Gonadotropine und Testosteron bei kontinuierlicher Verabreichung von LH-RH-Agonisten initial an und erreichten um den 3./4. Tag ein Maximum. Darauf folgte ein stetiger Abfall, und die peripheren Testosteronspiegel erreichten nach wenigen Wochen Kastrationsniveau (80). Die Veränderungen hormoneller Parameter wurden von entsprechenden Befunden im Spermiogramm begleitet. Es kam zur Verminderung der Spermatozoenanzahl und des Anteils an normal geformten Spermatozoen im Ejakulat sowie zur Minderung der Spermatozoenmotilität. Sämtliche Veränderungen waren nach Absetzen der jeweiligen Substanzen reversibel (80).

Bei gesunden Frauen mit normalen Zyklen kam es nach kontinuierlicher Applikation von LH-RH-Agonisten zu Ovulationshemmung, Abfall der Estradiolspiegel auf Postmenopausenwerte und Sistieren der zyklischen Veränderungen am Endometrium (32, 64).

Gesunde Männer und Frauen, denen LH-RH-Agonisten über eine gewisse Zeit verabreicht wurden, boten grundsätzlich das Bild des Sexualhormonentzugs. Daher erschienen die Substanzen in erster Linie für den therapeutischen Einsatz bei Erkrankungen geeignet, die eine zeitweise oder dauernde Eliminierung der Sexualsteroide aus dem Organismus erfordern.

Desweiteren schien diese Substanzklasse einen neuen Ansatz für die männliche und weibliche Kontrazeption zu bieten.
Entsprechende klinische Untersuchungen wurden in der Zwischenzeit für die Mehrzahl der denkbaren Einsatzgebiete durchgeführt.

1.6. Therapeutische Anwendung von LH-RH-Agonisten

Bei Kindern mit Pubertas praecox, bei denen der Entzug der zu früh erhöhten Kerndrüsenhormone essentiell ist für die normale körperliche und insbesondere Knochenentwicklung, konnten mit LH-RH-Agonisten nachhaltige Erfolge erzielt werden (19).
Erste Ergebnisse der Anwendung bei Frauen mit Endometriose zeigten die Ansprechbarkeit der Herde auf den durch LH-RH-Agonisten erreichten Östrogen-Entzug (52, 81).

In einer Vielzahl von Studien wurde die Brauchbarkeit verschiedener Analoga als Kontrazeptiva für Mann und Frau untersucht (30, 64, 85, 95). Ovulation und Spermatogenese ließen sich unterdrücken. Die Entwicklung der Substanzen als potentielle Alternative zu herkömmlichen kontrazeptiven Verfahren ist jedoch bei weitem nicht abgeschlossen.

Als weitere Einsatzgebiete für LH-RH-Agonisten gelten fortgeschrittene hormonabhängige Tumoren, bei denen sie die chirurgische Kastration ersetzen könnten. Studien an prämenopausalen Frauen mit Mammakarzinom zeigten Ansprechbarkeit der Tumoren in einigen Fällen (42, 43, 92).

Wegen ihrer Hemmwirkung auf die Testosteronbiosynthese sind LH-RH-Agonisten prinzipiell für die endokrine Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, das auf Hormonentzug in einem hohen Prozentsatz günstig reagiert, geeignet. Verschiedene Agonisten wurden in klinischen Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom des Stadiums C und D eingesetzt. Generell sanken die Testosteron-Spiegel nach initialem Anstieg im Lauf von 2 - 4 Wochen allmählich ab, erreichten Kastrationswerte und stiegen auch nach monatelanger Gabe nicht wieder an (1, 9, 86, 91, 94). Bei der histologischen Untersuchung der Prostatae behandelter Karzinomträger wurden regressive Veränderungen wie nach chirurgischer Kastration gesehen (9).
Die initiale Stimulierung der LH- und Testosteronsekretion, ein regelmäßig auftretendes Phänomen, stellt jedoch einen nicht unwesentlichen Mangel der LH-RH- Agonisten dar. Es besteht die Möglichkeit, daß

sich das Krankheitsbild durch den passageren Testosteronanstieg verschlechtert. Über Exazerbationen von Metastasenschmerzen in der Phase des Testosteronanstiegs wurde berichtet (1). Zudem haben LH-RH-Agonisten keinen Einfluß auf die Biosynthese der Nebennierenrindenandrogene, die von einigen Untersuchern als essentiell angesehen werden, weil sie trotz testikulären Hormonentzugs den weiteren Verlauf der Erkrankung bestimmen können (48, 50).
Das Bestreben, einen von vornherein kompletten Androgenentzug unter Ausnutzung der Möglichkeit der medikamentösen Kastration mit den gut verträglichen LH-RH-Agonisten zu erzielen, führte zu der Überlegung, gleichzeitig Antiandrogene einzusetzen (4, 48). Grundlegend für eine solche Kombination ist der Wirkungsmechanismus von Antiandrogenen: Blockade der Androgenrezeptoren in Erfolgsorganen und damit Aufhebung der Wirkung von Androgenen jedweden Ursprungs. Dabei spielt neben der Rezeptoraffinität die Relation von verabreichter Antiandrogen-Dosis zur endogenen Androgenkonzentration eine Rolle.

Mit Cyproteronacetat und Flutamid stehen zwei antiandrogene Substanzen als Handelspräparate zur Verfügung, die den peripheren Wirkmechanismus gemeinsam haben, sich in ihren übrigen Eigenschaften jedoch erheblich unterscheiden (13, 28).
Flutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne hormonelle Eigenaktivität, das chemisch zu den Aniliden gehört.
Durch Verdrängung der Androgene - auch von zentralen Rezeptoren - wird unter Flutamid ein Androgendefizit simuliert, woraufhin es gegenregulatorisch zum Anstieg

der LH-Sekretion und zur Stimulierung der Testosteronbiosynthese in den Leydig-Zellen mit Anstieg des zirkulierenden Testosterons kommt (45, 76).

CPA, ein Hydroxyprogesteronderivat, besitzt als Gestagen neben seiner antiandrogenen Wirkung am Rezeptor antigonadotrope Eigenschaften und wirkt konsekutiv, indem es LH hemmt, inhibitorisch auf die Testosteronbiosynthese. Auf diese Weise wird der zentrale Antiandrogeneffekt größtenteils kompensiert. Das Resultat ist ein Absinken des Testosterons (76, 40).

Der synergistische antiandrogene Effekt einer Kombination eines LH-RH-Agonisten mit einem Antiandrogen (Flutamid, CPA) wurde bereits im Tierexperiment demonstriert (22, 48).
Über die kombinierte Anwendung von Antiandrogenen vom Typ des Flutamid zusammen mit einem LH-RH-Agonisten bei Patienten mit Prostatakarzinom liegen erste klinische Untersuchungsergebnisse vor (48, 50).
Die Wirkung einer Kombination von CPA mit einem LH-RH-Agonisten auf die entscheidenden hormonellen Parameter wurde am Menschen noch nicht untersucht.

2. FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Untersuchung sollte im intraindividuellen Vergleich der Stimulationsmuster von Testosteron und LH an gesunden Männern überprüft werden, ob sich die durch einen LH-RH-Agonisten induzierte initial vermehrte Testosteron- und LH-Produktion durch die antigonadotrope Wirkung des Antiandrogens Cyproteronacetat vermindern läßt.
Aus dem Verhalten, besonders von Testosteron, unter einem solchen Regime sollten Rückschlüsse auf die mögliche Anwendbarkeit von CPA als Ergänzung zu einem LH-RH-Agonisten bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom gezogen werden.

Mit Buserelin wurde der am Menschen bisher am besten untersuchte Vertreter aus der Gruppe der LH-RH-Agonisten verwendet. Cyproteronacetat wurde als ein jahrelang erprobtes steroidales Antiandrogen, das als Monotherapie bereits mit Erfolg beim Prostatakarzinom eingesetzt wurde, gewählt.

Weiterhin sollte geprüft werden, ob unter einer Kombination von Buserelin und CPA Veränderungen der peripheren Prolaktinspiegel auftreten. Kenntnisse über das Verhalten dieses Hormons unter den angewandten Therapieschemata erschienen insofern interessant, als ein Anstieg der Prolaktinspiegel Einfluß auf den Androgenmetabolismus auszuüben scheint (39).

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Substanzen

3.1.1. Buserelin

Buserelin ist ein LH-RH-Agonist aus der Nonapeptidreihe.

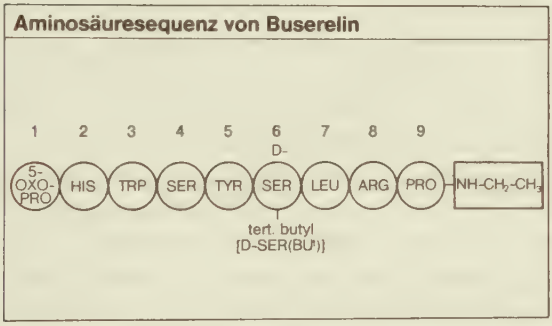

Abb. 2

Es unterscheidet sich vom genuinen LH-RH durch Substitution des Glycin (Gly) in Position 6 durch abgewandeltes D-Serin (D-Ser)(BU^t) und durch Elimination des Glycin in Position 10. Buserelin hat im Verhältnis zur Natursubstanz in Abhängigkeit von der Spezies und vom Testsystem eine 20- bis 133fache Wirkung (73).

Bei geschlechtsreifen männlichen Ratten kommt es nach chronischer Verabreichung von Buserelin zum Verlust der LH- und PRL-Rezeptoren im Hoden und zu einer Gewichtsreduktion von Hoden, Samenblasen und Prostata (47, 72).

In humanexperimentellen Untersuchungen an jungen Männern wurden mit einer Einmalapplikation von Buserelin intranasal in Dosen zwischen 200 und 2500 µg bis zu 24 Stunden dauernde LH- und Testosteronanstiege erzielt (24). An den folgenden zwei Tagen fielen die Testosteronwerte unter Vorwertlevel ab und normalisierten sich anschließend wieder.
Durch kontinuierliche Gabe von Buserelin ließen sich bei Patienten mit Prostatakarzinom LH und Testosteron nach initialem Peak supprimieren (9, 86).
Untersucht wurden unterschiedlichste Dosierungen und Applikationsformen. In einem Untersuchungskollektiv ließ sich mit einem Dosierungsschema von 3 x 500 µg Buserelin subcutan in den ersten 7 Tagen, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 3 x 400 µg intranasal täglich, nach vorangegangenem Peak eine maximale Suppression der Gonaden erzielen (86). Dieses Applikationsschema wird derzeit für die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms empfohlen.
Die klinische Wirkung von Buserelin beim Prostatakarzinom entspricht - soweit angesichts der noch relativ kurzen Behandlungszeiten beurteilbar - der mit der endokrinen Therapie dieses Tumors üblicherweise erzielten (9).

3.1.2. Cyproteronacetat

Cyproteronacetat (CPA) ist ein antiandrogen wirksames Hydroxyprogesteron-Derivat mit starker gestagener Potenz und antigonadotroper Partialwirkung.

Strukturformel von Cyproteronacetat

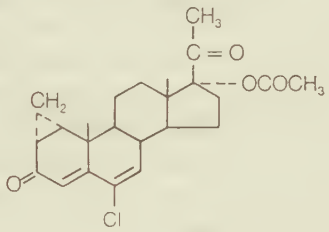

Abb. 3

CPA entfaltet seine antiandrogene Wirkung, indem es durch Kompetition mit Dihydrotestosteron (DHT) um spezifische intrazelluläre (Cytosol-) Rezeptoren den Effekt von Androgenen an deren Zielorganen hemmt. Folge davon ist, daß der DHT-Rezeptorkomplex nicht in den Zellkern transloziert werden kann (11, 13, 28). Sowohl bei hodenintakten Ratten als auch bei kastrierten Tieren, die mit Androgenen substituiert sind, induziert CPA eine Atrophie der Prostata und anderer androgenabhängiger Strukturen (60).

Zusätzlich besitzt CPA antigonadotrope Eigenschaften. Diese bedingen, daß CPA, obwohl es neben peripheren auch zentrale Androgenrezeptoren blockiert und so ein Androgendefizit simuliert, keine gegenregulatorischen Mechanismen wie Stimulation von LH und Testosteron auslöst (76). Stattdessen senkt es sogar LH und Testosteron bei Versuchstieren und auch beim Menschen (38, 40, 41, 76).

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom wird CPA seit Jahren eingesetzt; es führt in einer Vielzahl der Fälle zu Tumorregression und Verbesserung der subjektiven Symptomatik. Die mit CPA erzielten Remissionsraten sind denen der klassischen Östrogentherapie vergleichbar, wobei sich CPA durch eine wesentlich bessere Verträglichkeit auszeichnet (40). Die empfohlene orale Dosis beträgt bei Patienten, die orchiektomiert sind, 100 - 200 mg/die, bei nicht orchiektomierten 200 - 300 mg/die.

3.2. Probanden

In die Studie wurden 10 gesunde männliche Versuchspersonen (Probanden) im Alter zwischen 20 und 40 Jahren einbezogen. Die Probanden hatten nach Aufklärung über den Ablauf der Prüfung sowie über Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken der Präparate ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme gegeben. Alter, Gewicht und Körpergröße der Probanden ergeben sich im einzelnen aus Tabelle 1.

Alter, Körpergröße und Gewicht der Probanden

Lfd Nr.	Alter	Größe	Gewicht
1	36 Jahre	176 cm	84,2 kg
2	35 Jahre	161 cm	62,5 kg
3	26 Jahre	184 cm	79,3 kg
4	21 Jahre	171 cm	65,9 kg
5	31 Jahre	192 cm	101,0 kg
6	38 Jahre	166 cm	55,7 kg
7	23 Jahre	178 cm	61,2 kg
8	40 Jahre	175 cm	81,2 kg
9	32 Jahre	187 cm	102,3 kg
10	20 Jahre	176 cm	76,0 kg

Tab. 1

Da unbekannt ist, ob die hormonelle Manipulation bei gestörter Spermatogenese negative Auswirkungen hat, war der Nachweis der intakten exokrinen Hodenfunktion durch ein unauffälliges Spermiogramm Voraussetzung für die Teilnahme. Sonstige Erkrankungen wurden durch eine eingehende internistische und laborchemische Untersuchungen ausgeschlossen.

3.3. Aufbau und Durchführung des Versuchs

Nach Abschluß der Voruntersuchungen zur Probandenauswahl wurden zu Beginn des Versuchs an zwei Tagen Blutentnahmen zur Bestimmung der Ausgangswerte von LH, Testosteron und Prolaktin durchgeführt (Vorphase I). Anschließend wurde allen 10 Probanden 7 Tage lang Buserelin in einer Dosis von 3 x 500 µg/die subcutan jeweils um 9.00, 13.00 und 17.00 Uhr verabreicht (Versuchsphase I). Dieses Schema entspricht dem vom Hersteller zur Zeit für das Prostatakarzinom empfohlenen Vorgehen in der ersten Therapiewoche.
In dieser Phase ist der charakteristische initiale Anstieg von LH und Testosteron zu erwarten.
An die Buserelin-Monophase schloß sich eine Wash-out-Phase von 4 Wochen an (Wash-out-Phase I), die das Ziel hatte, vor Beginn von Versuchsphase II in Bezug auf die relevanten Parameter Ausgangsbedingungen herzustellen.

Nach Blutentnahmen zur Bestimmung von Kontrollwerten über wiederum zwei Tage (Vorphase II) wurde die zweite Versuchsphase mit einer 5tägigen Gabe[1)] von CPA in einer Dosis von 3 x 50 mg/die peroral, jeweils um 9.00, 13.00 und 17.00 Uhr, eingeleitet. Die Dosierung von CPA lag damit in dem beim Prostatakarzinom empfohlenen Bereich (100 - 300 mg/die).
Vom 6. bis 12. Tag in Versuchsphase II (Versuchstag 45 - 51) wurde unter Fortführung der CPA-Medikation Buserelin nach demselben Schema bezüglich Dosis und Dauer der Applikation wie in Versuchsphase I gegeben.

Durch Vergleich der absoluten Höhe und des Verlaufs der Konzentrationen im Serum von LH und besonders von Testosteron in beiden Versuchsphasen sollte der Einfluß von CPA auf die Buserelin-induzierte Stimulierung beider Hormone ermittelt werden.

Ein Proband erhielt zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der durch Buserelin hervorgerufenen hormonalen Veränderungen statt CPA Placebotabletten gleichen Aussehens in Versuchsphase II.

Weitere Kontrollen der Hormonparameter erfolgten am 3. und 7. Tag nach Versuchsende (Wash-out-Phase II).

---

1) CPA besitzt eine Halbwertzeit von 38 $\pm$ 5 Stunden und kumuliert bei täglicher Verabreichung. Aus früheren Untersuchungen war bekannt, daß bei täglicher Gabe von 100 mg nach Ablauf von etwa 5 Tagen ein steady state erreicht wird (93).

Eine Übersicht über den zeitlichen Ablauf des Versuchs gibt Tabelle 2.

Übersicht über den zeitlichen Ablauf des Versuchs

Phase	Substanz	Dauer	Versuchstag*
Vorphase I		2 Tage	1. + 2.
Versuchsphase I	Buserelin	7 Tage	3. - 9.
Wash-out-Phase I		28 Tage	10. – 37.
Vorphase II		2 Tage	38. + 39.
Versuchsphase II	CPA	5 Tage	40. - 44
	CPA und Buserelin	7 Tage	45. - 51.
Wash-out-Phase II		3 Tag	54
		7 Tag	58

*) gerechnet vom Tag der 1. Blutentnahme

Tab. 2

An bestimmten Tagen während des Versuchs wurden zu jeweils drei Zeitpunkten Blutentnahmen zur radioimmunologischen Bestimmung von LH, Testosteron und Prolaktin im Serum durchgeführt. Die Blutentnahmen wurden jeweils vor der Substanzgabe vorgenommen. Der zeitliche Ablauf der Blutentnahmen ist dem folgenden Schema (Tab. 3) zu entnehmen:

Zeitlicher Ablauf der Blutentnahmen		
Vorphase I:	täglich	9.00 Uhr 13.00 Uhr 17.00 Uhr
Buserelin-Monophase:	täglich	
Vorphase II:	täglich	
CPA-Monophase:	4. + 5. Tag	
CPA-/Buserelin-Kombiphase:	täglich	
Wash-out-Phase II:	3. + 7. Tag	

Tab. 3

Während der CPA-Monophase bzw. während der CPA-Buserelin-Kombinationsphase wurde um 13.00 Uhr zusätzlich Serum für die Bestimmung von CPA gewonnen. Diese Bestimmungen dienten der Kontrolle der Wirkstoffspiegel sowie der Überprüfung der Probanden-Compliance.

Während der Wash-out-Phase II sowie nach weiteren drei Monaten wurden Kontrollspermiogramme durchgeführt. Darüberhinaus schloß sich an den Versuch in Analogie zum Vorgehen vor Versuchsbeginn eine internistische und laborchemische Untersuchung an.

3.4. Radioimmunologische Bestimmungsmethoden

3.4.1. Prinzip des Radioimmunoassays (RIA)

Der quantitative Nachweis einer Substanz mittels Radioimmunoassay basiert auf Antigen(Ag)-/Antikörper-(AK)- Reaktionen in vitro. Dabei konkurrieren *radioaktiv markiertes Antigen (Tracer) und nicht markiertes Antigen (Serumprobe) um die Bindungsstellen an einem spezifischen Antikörper (Antiserum). Nach einer bestimmten Inkubationszeit stellt sich nach dem Massenwirkungsgesetz folgendes Gleichgewicht im Reaktionsgemisch ein:

$$Ag + {}^*Ag + AK \rightleftharpoons AgAK + {}^*AgAK + Ag + {}^*Ag$$

Nach Ablauf der Inkubationszeit werden freies und an Antikörper gebundenes Antigen durch geeignete Methoden getrennt. Der gebundene Anteil markierten Antigens wird durch Radioaktivitätsmessung erfaßt und ist ein Maß für die Konzentration des nicht markierten Antigens (d.h. der zu bestimmenden Substanz) in der Serumprobe. Durch Vergleich mit den Werten von Eichlösungen, die bekannte Antigenkonzentrationen enthalten, läßt sich die Antigenkonzentration in den Serumproben ablesen.

3.4.2. Bestimmung von Testosteron im Serum

Zur Bestimmung der Testosteron-Konzentrationen in den Serumproben wurden je 0,05 ml Serum mit physiologischer Kochsalzlösung auf 0,5 ml aufgefüllt und mit 2,5 ml Diäthyläther 30 min lang bei Zimmertemperatur bei gleichbleibender Durchmischung am RIA-Rotor extrahiert.

Anschließend wurden die Phasen durch Zentrifugation sowie Ausfrieren der wässerigen und Abkippen der organischen Phase getrennt. Der Äther wurde im Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand nach Lösen in 800 µl BSA-Puffer[1)] zur Bestimmung eingesetzt.

Unter den oben beschriebenen Bedingungen wurde Testosteron im Meßbereich zu mindestens 90 % aus Leerserum extrahiert.

0,1 ml einer 1 : 6000-Verdünnung des Antiserums Anti-Testosteron-11α -Rinderserumalbumin (Kaninchen) mit BSA-Puffer wurden jeder Probe beigegeben. Als Tracer wurde Testosteron (1, 2, 6, 7-^{3}H) mit einer spezifischen Aktivität von 3,7 TBq/mMol (1 TBq = 1 Bq $10^{12} \sim$ 27 Ci) verwendet. Ebenfalls 0,1 ml des mit BSA-Puffer auf eine Zählrate von 5000 cpm verdünnten Tracers ($\sim$ 0,045 pmol/Teströhrchen) wurden jeder Probe zugesetzt. Das Inkubationsvolumen betrug 1,0 ml.

---

1) 0,041 Mol $Na_2HPO_4 \cdot 2\ H_2O$
0,026 Mol KH_2PO_4
0,154 Mol NaCl
0,015 Mol NaN_3
0,1 % (w/v) Rinderserumalbumin

Eine Eichreihe wurde mit 0,0; 3,91; 7,81; 15,63; 31,25; 62,5; 125; 250; 500 und 1.000 pg Testosteron/ 0,1 ml Puffer pipettiert. Die Eichlösungen wurden mit 0,7 ml Puffer aufgefüllt und anschließend in gleicher Weise wie die Serumproben für den RIA vorbereitet.
Zur Bestimmung von Gesamtradioaktivität (RA-Wert) und unspezifischer Bindung (Leerwert) wurden 0,9 ml BSA-Puffer und 0,1 ml Tracerlösung zusammengegeben.

Alle Teströhrchen wurden 1 Stunde lang bei 37°C inkubiert. Anschließend wurden zur Trennung von gebundenem und nicht gebundenem Antigen jedem Teströhrchen 0,5 ml einer 0,5 %igen Suspension von dextranbeschichteter Aktivkohle beigefügt. Nach Durchmischung von 10 min Dauer und Zentrifugation wurde der Kohleadsorbierte freie Antigenanteil abgekippt und der gebundene Überstand zur Radioaktivitätsmessung im Flüssig-Szintillationszählgerät eingesetzt.
Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,2 ng/ml.

3.4.3. Bestimmung von Cyproteronacetat im Serum

Die Bestimmung der CPA-Konzentration im Serum wurde in Anlehnung an die Methode von Nieuweboer und Lübke (62) durchgeführt.

Von den Serumproben wurde jeweils eine 50fache Verdünnung mit 0,9 %iger NaCl-Lösung hergestellt. Je 0,1 ml dieser Lösungen wurden zur Bestimmung eingesetzt. Dieselben Volumina Tracer- und Antikörperlösung wurden zugesetzt. Die Tracerlösung wurde durch Verdünnung von Cyproteronacetat-(^{3}H) (spezifische Aktivität 0,74 TBq/-mMol) mit BSA-Puffer auf eine Zählrate von 5000 cpm (~0,18 pmol/Teströhrchen) hergestellt. Die Antikörperlösung bestand aus einer 1 : 35 000-Verdünnung von Anti-CPA-11α-Hemisuccinat-Rinderserumalbumin (Kaninchen) mit BSA-Puffer. Anschließend wurde das Gemisch mit 0,7 ml BSA-Puffer auf ein Inkubationsvolumen von 1 ml aufgefüllt.

Eine Eichreihe wurde mit 0,0; 3,91; 7,81; 15,63; 31,25, 62,5; 125; 250; 500 und 1.000 pg Cyproteronacetat/0,1 ml pipettiert. Die Eichlösungen wurden mit 0,7 ml Puffer aufgefüllt und anschließend in gleicher Weise wie die Serumproben für den RIA vorbereitet.

Zur Bestimmung von Gesamtradioaktivität (RA-Wert) und unspezifischer Bindung (Leerwert) wurden 0,9 ml BSA-Puffer und 0,1 ml Tracerlösung zusammengegeben.

Das weitere Vorgehen entspricht dem der Testosteronbestimmung.

Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,5 ng/ml.

3.4.4. Bestimmung von LH im Serum

Die Bestimmung von LH wurde in Anlehnung an die erstmals von Sinha und Mitarbeitern (83) beschriebene Doppelantikörpermethode durchgeführt. Die Iodination von LH und Prolaktin erfolgte nach dem von Greenwood und Mitarbeitern (29) beschriebenen Verfahren.

0,2 ml Serum (+ 0,2 ml BSA-Puffer) bzw. 0,4 ml Serum wurden zur Bestimmung von LH eingesetzt. 0,2 ml des Antiserums (anti human-LH, NIH) in einer Verdünnung von 1 : 15.000 (1 : 60.000 im Ansatz) wurden jeder Probe zugesetzt. Nach gründlicher Durchmischung erfolgte die Zugabe von 0,2 ml Tracer-Lösung in einer Verdünnung von 150 pg/0,2 ml. Als Tracer diente LH-^{125}J mit einer spezifischen Aktivität von 62,2 mCi/mg.

Eine Eichreihe wurde mit 2,5 bis 250 ng LH pro 0,1 ml BSA-Puffer pipettiert und mit Puffer auf ein Volumen von je 0,4 ml aufgefüllt. Die Eichlösungen wurden entsprechend den Serumproben für den RIA vorbereitet. Zur Bestimmung des Leerwertes wurden 0,4 ml Puffer eingesetzt.

Sämtliche Teströhrchen wurden 2 - 3 Tage bei Zimmertemperatur inkubiert. Zur Trennung von gebundenem und freiem Antigen wurden 0,2 ml eines gegen den ersten Antikörper gerichteten zweiten Antikörpers - Anti Rabbit Precipitating Serum (Schaf) - in einer Verdünnung von 1 : 120 zugesetzt. Der Ansatz wurde für weitere 24 Stunden bei Zimmertemperatur inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurde 1 ml kalter

Puffer-Lösung hinzugefügt. Nach anschließender Zentrifugation und Abkippen des Überstandes wurde das Präzipitat zur Aktivitätsmessung im Gamma-Counter eingesetzt.
Die untere Nachweisgrenze betrug 6,25 ng/ml.

3.4.5. Bestimmung von Prolaktin im Serum

Die Bestimmung von Prolaktin wurde in Anlehnung an die erstmals von Sinha und Mitarbeitern (83) beschriebene Doppelantikörpermethode durchgeführt. Die Iodination von Prolaktin und LH erfolgte nach dem von Greenwood und Mitarbeitern (29) beschriebenen Verfahren.

0,05 bzw. 0,1 ml Serum, aufgefüllt mit 0,35 bzw. 0,3 ml BSA-Puffer auf ein Volumen von 0,4 ml, wurden zur Bestimmung eingesetzt. 0,2 ml des Antiserums (anti human-Prolaktin; NIAMD) in einer Verdünnung von 1 : 15.000 (1 : 60.000 im Ansatz) wurden jeder Probe zugesetzt. Nach gründlicher Durchmischung erfolgte die Zugabe von 0,2 ml Tracer-Lösung in einer Verdünnung von 150 pg/0,2 ml. Als Tracer diente Prolaktin-^{125}J mit einer spezifischen Aktivität von 66,2 mCi/mg.

Eine Eichreihe wurde mit 2,5 bis 250 ng Prolaktin pro 0,1 ml BSA-Puffer pipettiert und mit Puffer auf ein Volumen von je 0,4 ml aufgefüllt. Die Eichlösungen wurden entsprechend den Serumproben für den RIA vorbereitet. Zur Bestimmung des Leerwertes wurden 0,4 ml Puffer eingesetzt.
Das weitere Vorgehen entspricht dem bei der Bestimmung von LH.
Die untere Nachweisgrenze betrug 1 ng/ml.

3.6. Auswertungsmethoden

Die Verteilung der Einzelwerte von Testosteron, LH und Prolaktin um den Median für n = 9 (Gesamtheit der Probanden mit Ausnahme des Kontrollprobanden) wurde für jeden Meßtag in Form von Box-Plots (88) dargestellt (Abb. 4). Den Berechnungen lagen jeweils die Tagesmittel ($\bar{x}$ von 9.00, 13.00 und 17.00 Uhr) je Meßtag und Proband zugrunde.
Bei der Berechnung der Tagesmittel wurde stets am 1. Tag der Buserelin-Injektionen (Versuchstag 3 bzw. 45) in beiden Versuchsphasen der 9.00 Uhr-Wert nicht berücksichtigt, da er einem Vorwert entspricht.

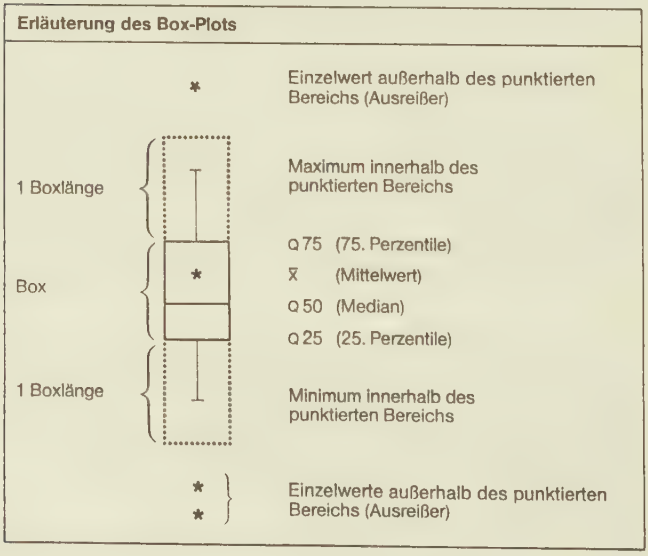

Abb. 4

Der Vergleich zwischen Versuchsphase I und II, d. h. zwischen dem reinen Buserelin-Effekt und der durch CPA bewirkten Modifizierung dieses Effekts auf Testosteron und LH, wurde mittels Berechnung der entsprechenden Flächen unter der Kurve (FUK) durchgeführt.
Die errechneten Flächen unter der Testosteron- bzw. LH-Kurve für die Buserelin-Monophase bzw. die CPA/-Buserelin-Kombiphase als Ausdruck des jeweiligen Gesamtvolumens der Testosteron- bzw. LH-Produktion in diesen Phasen wurden mittels zweifaktorieller Varianzanalyse (Faktor 1: Probanden, Faktor 2: Behandlung; gepaarter t-Text) verglichen. Das Signifikanzniveau 1. Art wurde zu α = 5 % vorgegeben. Zusätzlich wurden für die Testosteron-Werte in diesen beiden Versuchsphasen quadratische Regressionskurven über die Zeit angepaßt (Computerprogramm: Aspect, 56).

4. ERGEBNISSE

4.1. Zusammenfassende Betrachtung der individuellen Konzentrationen von Testosteron und LH in den einzelnen Versuchsphasen

4.1.1. Testosteron

Im folgenden wird der Einfluß von Buserelin (Versuchsphase I), sowie von CPA und der Kombination von CPA und Buserelin (Versuchsphase II) auf Testosteron im einzelnen beschrieben[1].

Üblicherweise existieren interindividuell und intraindividuell im Sinne tageszeitlicher Schwankungen erhebliche Unterschiede der Testosteronspiegel. Erwartungsgemäß unterschieden sich auch die Probanden hinsichtlich ihrer jeweiligen hormonellen Ausgangssituation erheblich. Es wurden Testosteronbasalspiegel im Bereich zwischen 2,1 und 12,4 ng/ml Serum gemessen. Bereits am ersten Tag nach der Stimulation mit Buserelin stieg die Testosteronkonzentration bei der Mehrzahl der Probanden an. Maximalspiegel bis 18,3 ng/ml wurden um den 3. bis 5. Tag nach Beginn der Substanzgabe gemessen. Bei einigen Probanden wurden die Maximalspiegel erst gegen Ende der Buserelin-Monophase erreicht. Der Testosteronanstieg hielt allgemein für die gesamte Dauer der Buserelin-Stimulation an.

---

1) Sämtliche Einzeldaten s. Anhang

Am Ende der 28tägigen Wash-out-Phase (38. und 39. Versuchstag) waren die Testosteronwerte zu ihrem Ausgangspunkt zurückgekehrt; sie entsprachen weitgehend den Vorwerten. Damit herrschten zu Beginn von Versuchsphase II dieselben Bedingungen bezüglich Testosteron wie vor Versuchsphase I.

Der Hemmeffekt von CPA auf die Testosteron-Produktion zeigte sich bei allen Probanden deutlich am Ende der 5-tägigen CPA-Monophase (Versuchstag 44 und 45). Die für diese Tage gemessenen Testosteron-Konzentrationen lagen im einzelnen zwischen 0,4 und 4,8 ng/ml.
Der Buserelin-Effekt auf Testosteron nach Vorbehandlung mit CPA und während Fortführung der CPA-Gabe war bei allen Probanden gegenüber Versuchsphase I abgeschwächt. Zwar wurden im Einzelfall Stimulationswerte bis zu 17,4 ng/ml Serum erreicht, doch lagen die Spiegel bei Betrachtung des Verlaufs auf deutlich niedrigerem Niveau als während der Buserelin-Monophase. Die Testosteronwerte fielen zudem schneller wieder ab; der Stimulationseffekt war weniger anhaltend als in der Buserelin-Monophase.

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen exemplarisch den individuellen Verlauf bei zwei willkürlich ausgewählten Probanden.

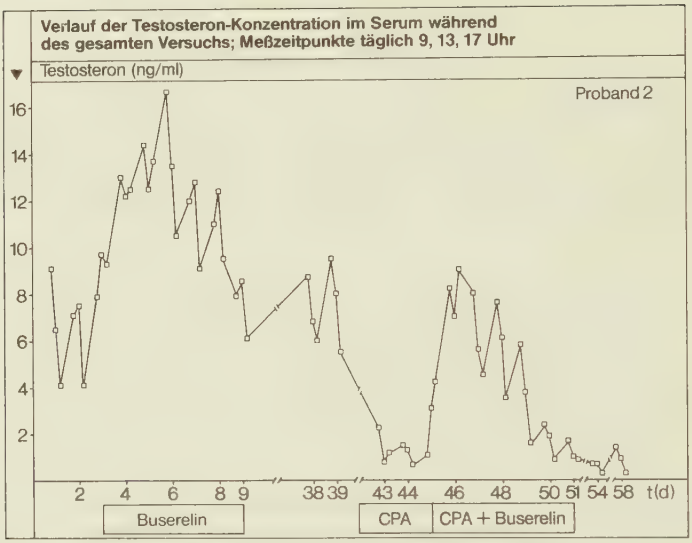
Verlauf der Testosteron-Konzentration im Serum während
des gesamten Versuchs; Meßzeitpunkte täglich 9, 13, 17 Uhr
Testosteron (ng/ml)
Proband 2
16
14
12
10
8
6
4
2
2 4 6 8 9 38 39 43 44 46 48 50 51 54 58 t(d)
Buserelin
CPA
CPA + Buserelin

Abb. 5

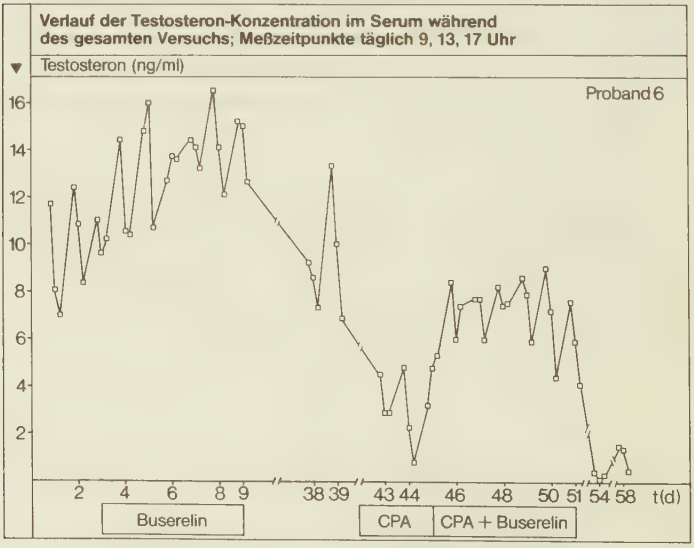
Verlauf der Testosteron-Konzentration im Serum während
des gesamten Versuchs; Meßzeitpunkte täglich 9, 13, 17 Uhr
Testosteron (ng/ml)
Proband 6
16
14
12
10
8
6
4
2
2 4 6 8 9 38 39 43 44 46 48 50 51 54 58 t(d)
Buserelin
CPA
CPA + Buserelin

Abb. 6

Abbildung 7 demonstriert den Testosteron-Serumspiegelverlauf des Probanden, der anstelle von CPA Placebo erhalten hatte. Die durch Buserelin induzierte Stimulation von Testosteron in Versuchsphase I ließ sich hier im Unterschied zu den Probanden, die CPA erhalten hatten, bezüglich Niveau und Dauer in Versuchsphase II reproduzieren.

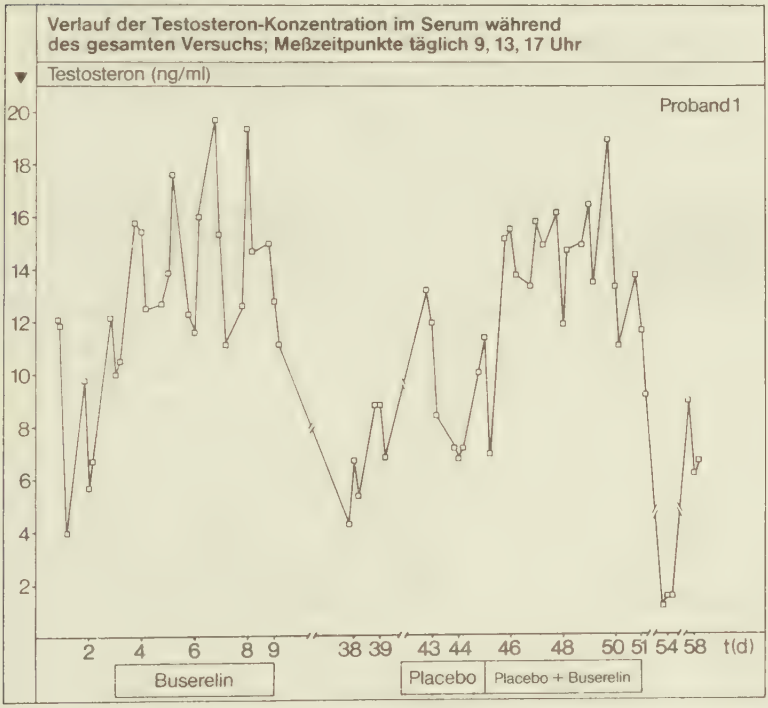

Abb. 7

In Abbildung 8 und 9 wurden Testosteronspiegel von Proband 2 und 6 während der Versuchsphasen I und II übereinander projiziert.
Aus der Darstellung ist ersichtlich, daß es in Versuchsphase II trotz CPA-Medikation zu einem Testosteronanstieg kam. Jedoch war das Volumen der Testosteron-Produktion in Phase II gegenüber Phase I deutlich verringert. Die schraffierten Felder kennzeichnen die Differenz der jeweiligen Testosteron-Konzentrationen. Aus Gründen der besseren Übersicht wurden die Tagesmittel aus den 3 Meßwerten pro Tag (9.00, 13.00, 17.00 Uhr) verwendet.

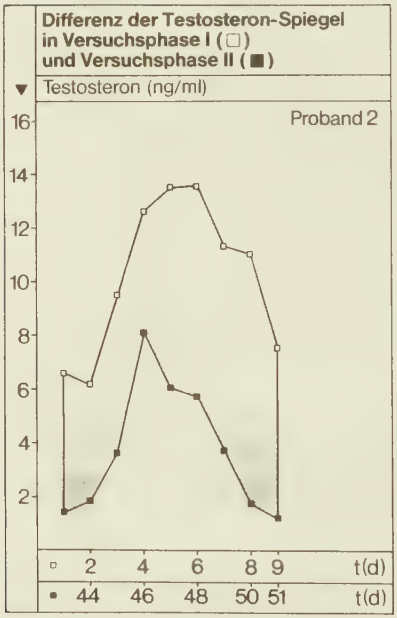

Abb. 8

Abb. 9

Abbildung 10 zeigt zum Vergleich den fast identischen Verlauf der Testosteron-Konzentrationen in den Versuchsphasen I und II bei dem Kontrollprobanden (Placebo statt CPA).

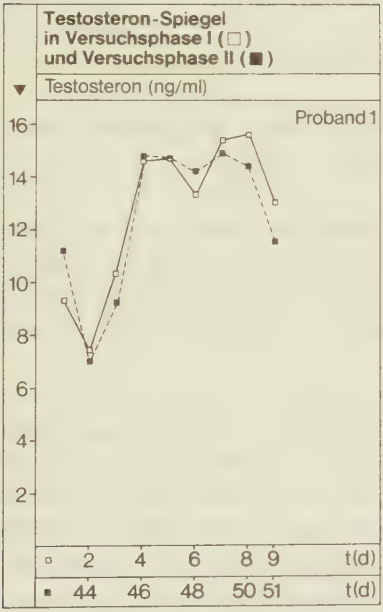

Abb. 10

4.1.2. LH

Die LH-Konzentrationen boten in den einzelnen Versuchsphasen folgendes Bild: Sie stiegen von Ausgangswerten im Bereich zwischen 18,8 und 88,7 ng/ml Serum bei allen Probanden nach der ersten Buserelin-Injektion steil an (Maximum: 404,4 ng/ml), blieben für wenige Meßzeitpunkte auf diesem hohen Niveau und fielen im weiteren Verlauf der Buserelin-Monophase allmählich ab, wobei sie jedoch stets über Basalspiegelniveau erhöht blieben.

Wie die Testosteronkonzentrationen lagen auch die LH-Werte am Ende der Wash-out-Phase I im Bereich der Vorwerte.
Ein Abfall von LH auf gegenüber Basalspiegeln deutlich erniedrigte Werte zwischen 8,1 und 23,6 ng/ml Serum an den letzten beiden Tagen der CPA-Monophase (Versuchstag 43 und 44) demonstriert die antigonadotrope Wirkung von CPA.
An den ersten beiden Tagen der Buserelin-Stimulation in Versuchsphase II, nachdem zuvor 5 Tage lang CPA verabreicht worden war, wurden absolute LH-Werte gemessen, die denjenigen in Versuchsphase I vergleichbar waren. Die LH-Werte in der CPA-/Buserelin-Kombiphase unterschieden sich jedoch von denen in der Buserelin-Monophase durch ihr rascheres Absinken vom 3. Tag dieser Phase an, wobei gegen Ende bereits wieder Basalspiegel erreicht wurden.

Die LH-Konzentrationen zu den einzelnen Meßzeitpunkten sind in Abbildung 11 exemplarisch für Proband 6 dargestellt.

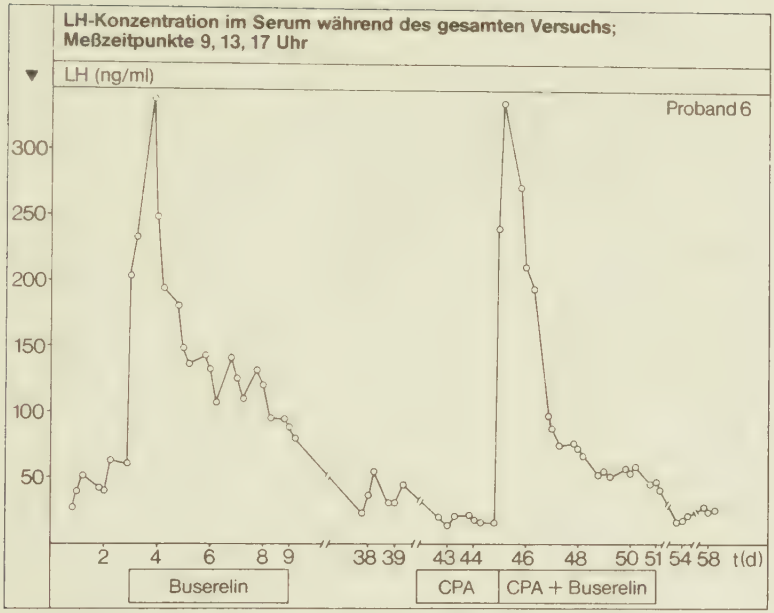

Abb. 11

Dieser nahezu gleichförmige Verlauf des Anstiegs von LH in den ersten zwei Tagen unter Buserelin-Stimulation in der Buserelin-Monophase und in der CPA/-Buserelin-Kombiphase sowie der unterschiedlich rasche Abfall von LH in diesen beiden Phasen wird in Abbildung 12 deutlich. Hier wurden die Tagesmittel der LH-Werte pro Meßtag für Proband 6 für die zu vergleichenden Versuchsphasen übereinander projiziert.

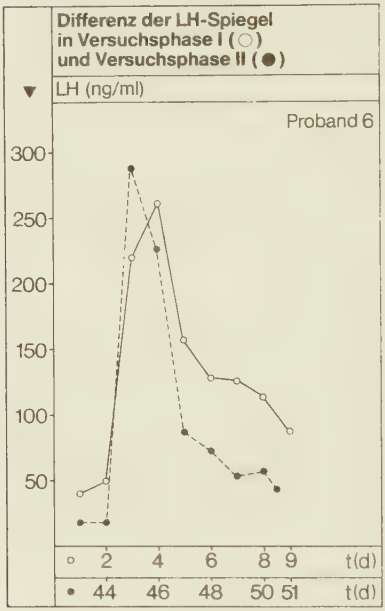

Abb. 12

Die Reproduzierbarkeit des reinen Buserelin-Effekts auf LH nach 4wöchiger Wash-out-Phase demonstriert Abbildung 13.
Bei Proband 1, der Placebo statt CPA erhalten hatte, ließen sich in Versuchsphase I und II nahezu identische Stimulationsmuster erzeugen.

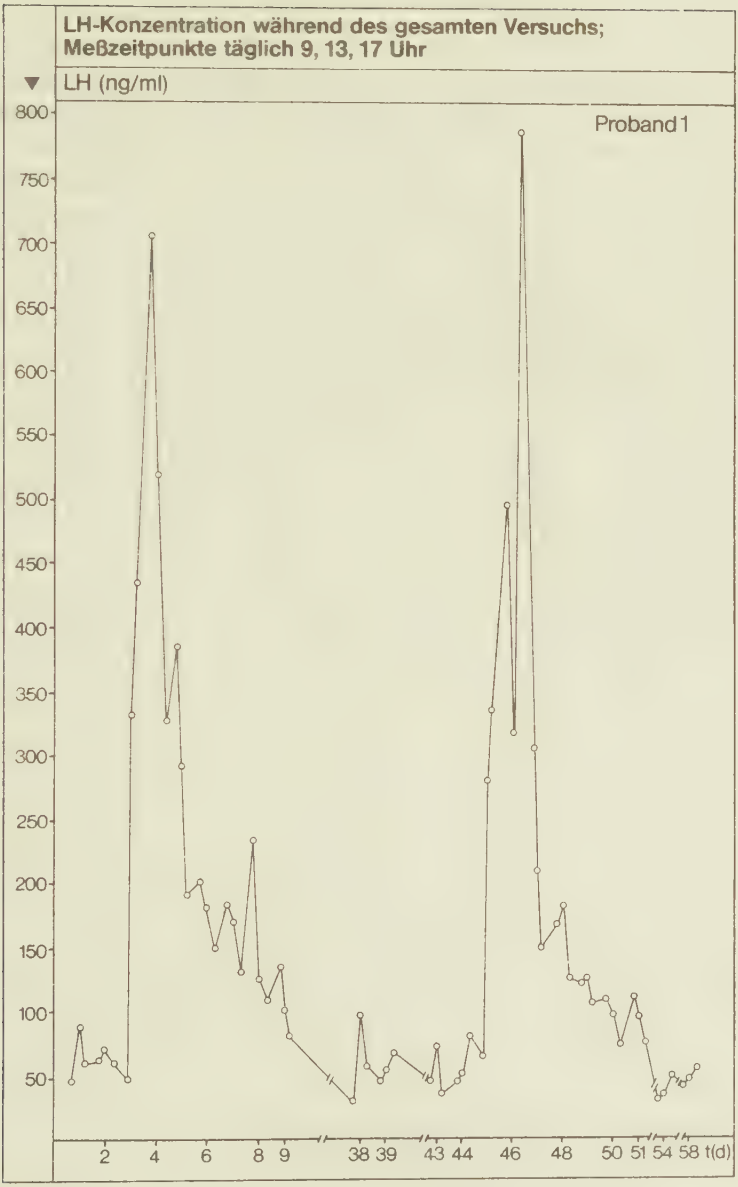
LH-Konzentration während des gesamten Versuchs;
Meßzeitpunkte täglich 9, 13, 17 Uhr
LH (ng/ml)
Proband 1
800
750
700
650
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
2
4
6
8
9
38
39
43
44
46
48
50
51
54
58
t(d)

Abb. 13

Veranschaulicht wird das noch einmal in Abbildung 14, wo die Tagesmittel der LH-Werte für die entscheidenden Versuchsphasen übereinander projiziert wurden. Im Unterschied zu Abbildung 12 ist der Verlauf beider Kurven hier für die gesamte Dauer von 7 Tagen annähernd identisch.

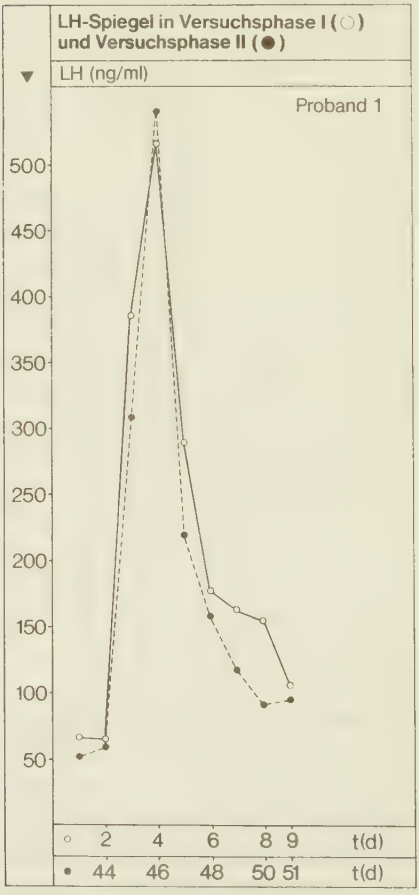

Abb. 14

4.2. Auswertung der Ergebnisse und Statistik für Testosteron und LH

4.2.1 Testosteron

Abbildung 15 zeigt für jeden Versuchstag für n = 9 die Verteilung der Meßwerte für Testosteron in Form von Box-Plots.
Für die Gesamtheit aller Probanden ergibt sich ein den beschriebenen Einzelfallergebnissen vergleichbares Bild. Eine durch die Mediane gelegte Kurve zeigt den Buserelin-induzierten Testosteron-Anstieg in Versuchsphase I, die Rückkehr zu Basalspiegeln am Ende der Wash-out-Phase I, das Absinken von Testosteron unter CPA und den erneuten Anstieg nach wiederholter Buserelin-Stimulation, der jedoch bei weitem geringer ausfiel als in Versuchsphase I, sowie das rasche Absinken der Testosteron-Spiegel in Versuchsphase II.

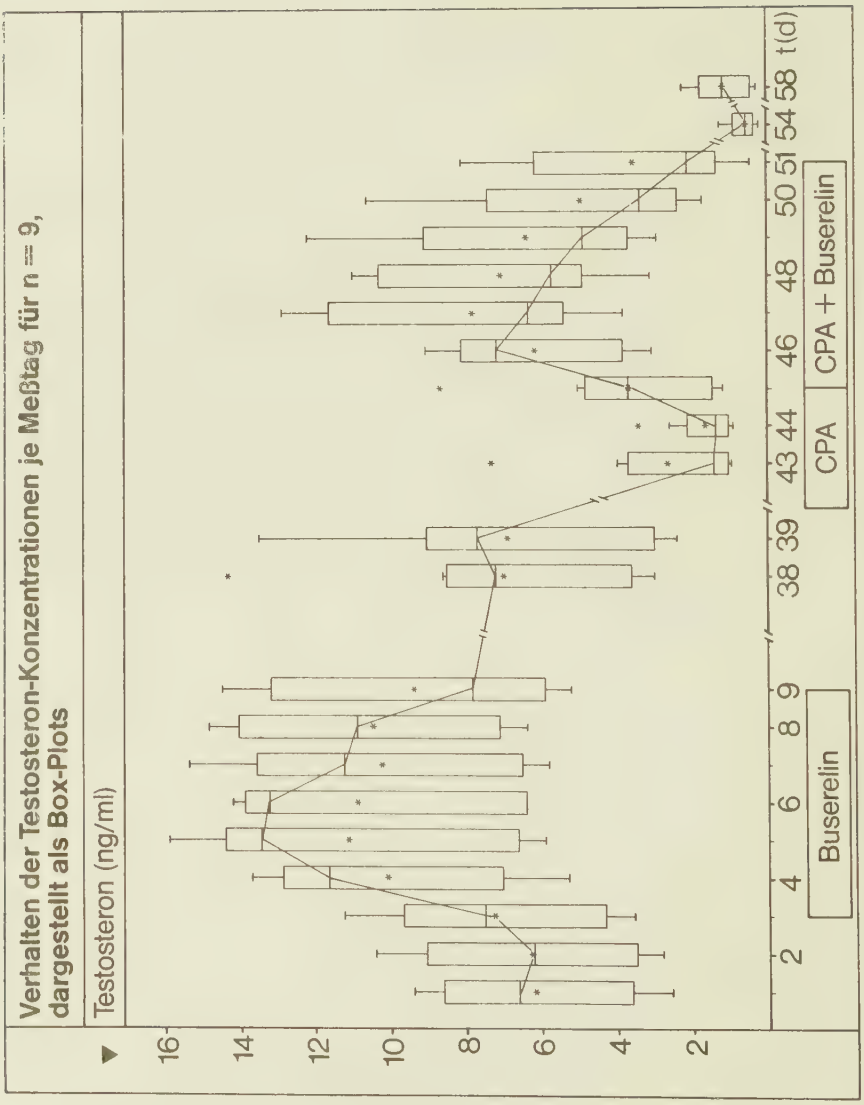
Verhalten der Testosteron-Konzentrationen je Meßtag für n = 9, dargestellt als Box-Plots
Testosteron (ng/ml)
16
14
12
10
8
6
4
2
2 4 6 8 9 38 39 43 44 46 48 50 51 54 58 t(d)
Buserelin
CPA
CPA + Buserelin

Abb. 15

Das in der Buserelin-Monophase und in der CPA-/Buserelin-Kombiphase unterschiedliche Ausmaß der Testosteron-Produktion fand seinen Ausdruck in einem deutlichen Unterschied der korrespondierenden Flächen unter der Testosteronkurve (FUK).

FUK (Versuchstag 3 - 9) = 61,7 Testosteron x Zeit
FUK (Versuchstag 45 - 51) = 36,2 Testosteron x Zeit

Die Fläche unter der Testosteronkurve war damit in Versuchsphase I um den Faktor 1,7 größer als in Versuchsphase II. Dieser Unterschied war auf dem angenommenen α -Niveau von 5 % signifikant ($p < 0,05$; gepaarter t-Test).

In Abbildung 16 sind quadratische Regressionskurven dargestellt, die für Testosteron in den entscheidenden Versuchsphasen über die Zeit (Versuchstag 3 - 9; Versuchstag 45 - 51) angepaßt wurden.

Die beiden Kurven verlaufen mit einigem Abstand fast parallel. Der Abstand ist ein Maß für das unterschiedliche Niveau der Testosteronspiegel in beiden verglichenen Phasen. Die Parallelität ist Ausdruck des im Prinzip gleichen Stimulationsmusters, das jedoch von unterschiedlichen Testosteronspiegeln ausging. Gegen Ende der betreffenden Versuchsphasen ist die Parallelität der Regressionskurven aufgehoben. Dieses Phänomen drückt die Differenz im Absinken der Testosteronspiegel in der Buserelin-Monophase im Verhältnis zur CPA-/Buserelin-Kombiphase aus.

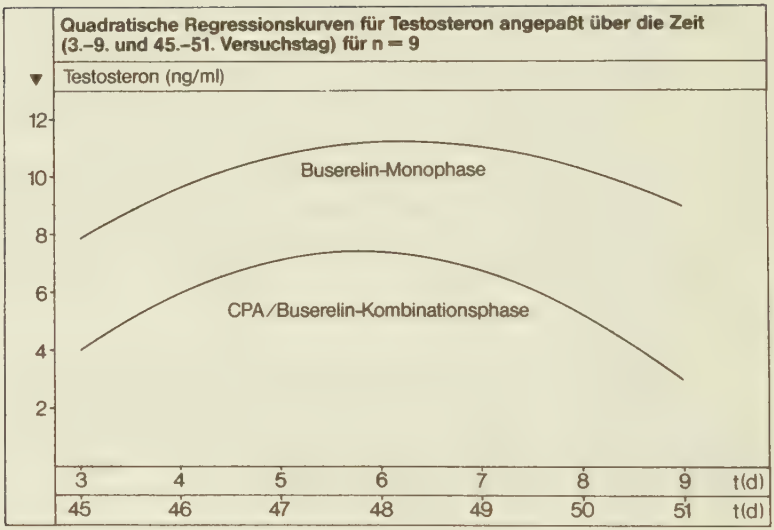

Abb. 16

Buserelin-Monophase: $y = 5,6 + 2,6\ t - 0,3\ t^2$

CPA-/Buserelin-Kombiphase: $y = 1,3 + 3,2\ t - 0,4\ t^2$

4.2.2. LH

Die Zusammenfassung der LH-Werte aller Probanden (n = 9) bestätigt die bereits für den Einzelfall beschriebene Tendenz. LH stieg nach Buserelin-Stimulation sowohl in Versuchsphase I (reiner Buserelin-Effekt) als auch in Versuchsphase II, während gleichzeitiger CPA-Gabe, initial steil an, um ab dem 3. Tag der jeweiligen Buserelin-Gabe abzufallen. Dabei unterschieden sich die beiden zu vergleichenden Versuchsphasen, die Buserelin-Monophase und die CPA-/Buserelin-Kombiphase, nicht in der absoluten Höhe des LH-Anstiegs am 1. und 2. Tag.
Anschließend verhielten sich die LH-Spiegel in Versuchsphase I und II jedoch unterschiedlich. Sie fielen in Versuchsphase II rascher ab als in Versuchsphase I und erreichten stets das Niveau der Vorwerte. In Phase I blieben sie zu allen Meßzeitpunkten gegenüber den Vorwerten erhöht; insgesamt verlief der LH-Abfall hier weniger steil.

Abbildung 17 zeigt Verlauf und Verteilung der Meßwerte für LH in Form von Box-Plots für die Gesamtheit der Probanden (n = 9).

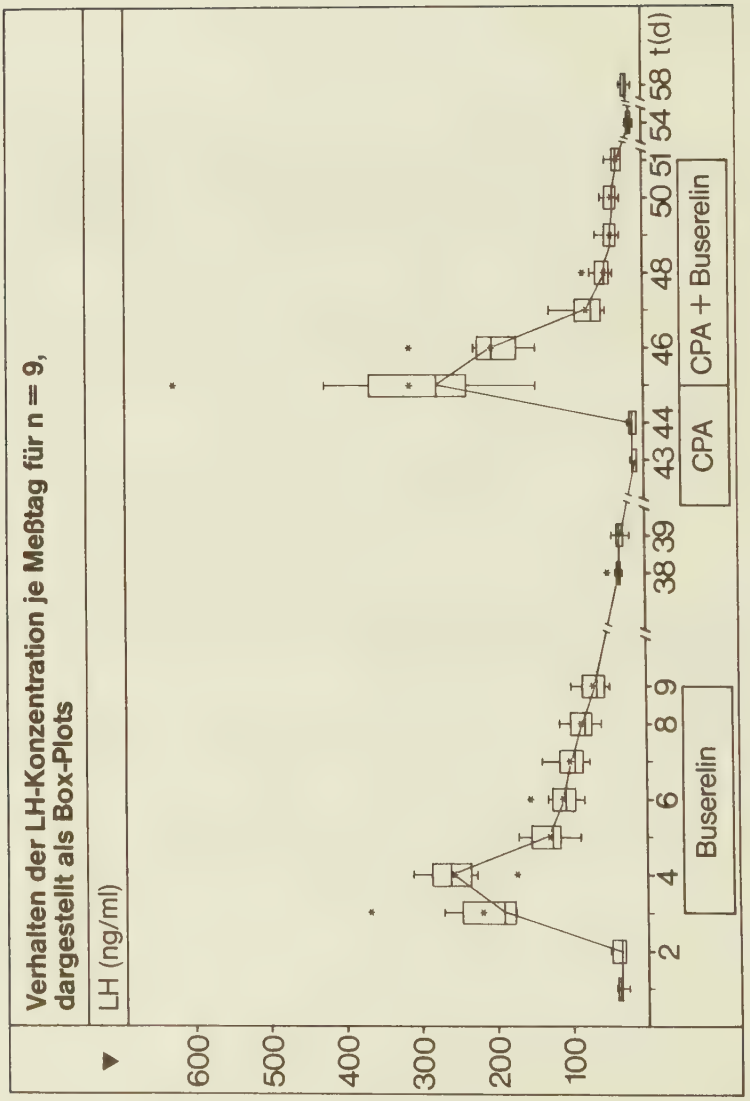
Verhalten der LH-Konzentration je Meßtag für n = 9, dargestellt als Box-Plots
LH (ng/ml)
600
500
400
300
200
100
2
4
6
8
9
38
39
43
44
46
48
50
51
54
58
t(d)
Buserelin
CPA
CPA + Buserelin

Abb. 17

Diese Differenz im Serumspiegelverlauf findet ihren Ausdruck in dem Unterschied der Flächen unter der LH-Kurve (FUK), die für die Buserelin-Monophase und die CPA-/Buserelin-Kombiphase getrennt berechnet wurden.

FUK (Versuchstag 3 - 9) = 814,4 LH x Zeit
FUK (Versuchstag 45 - 51) = 590,4 LH x Zeit

Dieser Unterschied ist auf dem angenommenen α-Niveau von 5 % signifikant ($p < 0,05$; gepaarter t-Test).

4.3. Konzentration von Prolaktin im Serum

Die Prolaktinspiegel lagen während des gesamten Versuchs bis auf wenige Ausnahmen konstant im Bereich der Vorwerte zwischen 1,6 und 11,4 ng/ml Serum oder geringfügig darüber.

Während der CPA/Buserelin-Kombinationsphase wurden zu drei Meßzeitpunkten für verschiedene Probanden deutlich erhöhte Werte von $\geq$ 20 ng/ml gemessen. Es handelte sich um den 47. Versuchstag, 13 Uhr und um den 50. Versuchstag, 9 und 13 Uhr. Der Maximalwert lag bei 87 ng/ml.

Ein Proband war zu allen drei Meßzeitpunkten von den Prolaktinanstiegen betroffen. Zwei Probanden hatten zweimal einen erhöhten Wert. Bei drei Probanden wurde jeweils nur ein erhöhter Wert gemessen. Drei Probanden, einschließlich desjenigen, der statt CPA Placebo erhalten hatte, waren von den Prolaktinanstiegen nicht betroffen.

Abbildung 18 zeigt für jeden Versuchstag für n = 9 Bereich und Verteilung der Prolaktin-Konzentration. Wie beschrieben, verlaufen die Prolaktin-Spiegel über fast die gesamte Versuchsdauer gleichförmig im Vorwertbereich. Die Abweichungen am 47. und 50. Versuchstag drücken die zu drei Meßzeitpunkten an diesen Tagen bei einigen Probanden aufgetretenen Prolaktin-Anstiege aus.

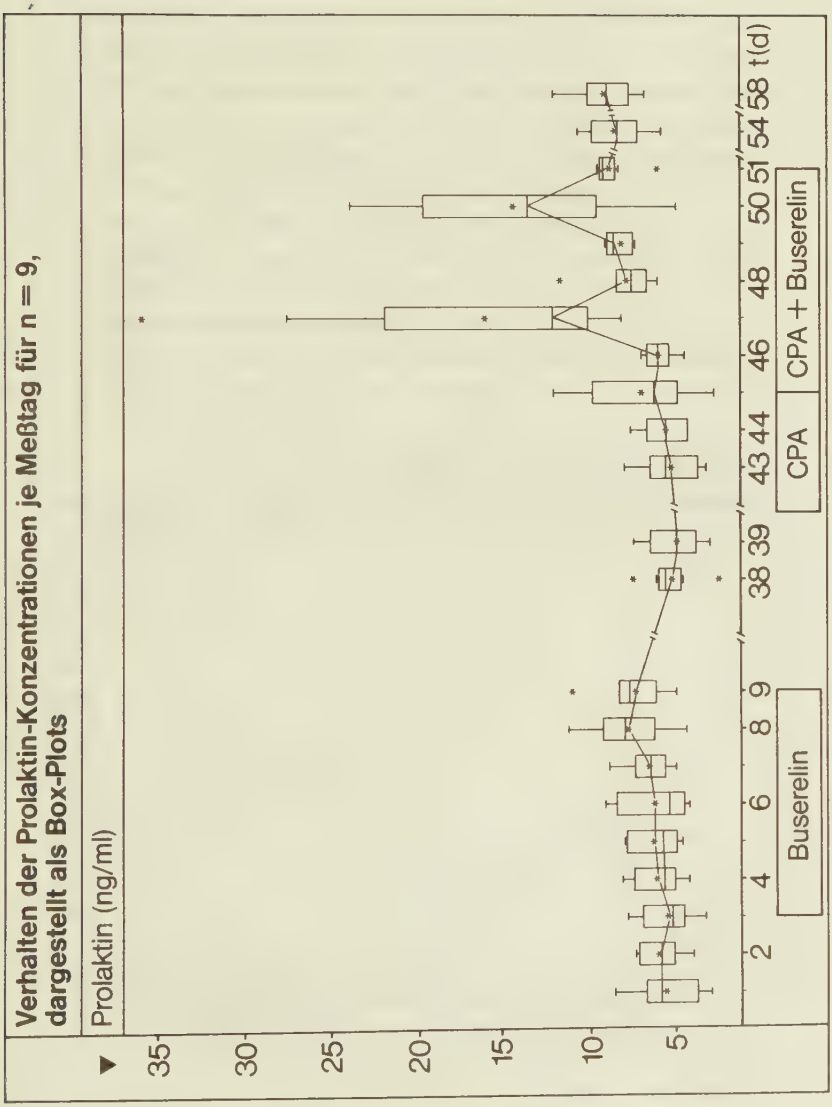
Verhalten der Prolaktin-Konzentrationen je Meßtag für n = 9, dargestellt als Box-Plots
Prolaktin (ng/ml)
35
30
25
20
15
10
5
2
4
6
8
9
38
39
43
44
46
48
50
51
54
58
t(d)
Buserelin
CPA
CPA + Buserelin

Abb. 18

4.4. Cyproteronacetatserumspiegel

CPA wurde vom 43. bis 58. Versuchstag jeweils um 13 Uhr bestimmt.
Die CPA-Konzentration in den Probandenseren stieg bis zum 44./45. Versuchstag (i.e. 4./5. Tag nach Beginn der CPA-Applikation) an und blieb dann im individuellen Fall etwa konstant in einem Bereich zwischen 393 und 963 ng/ml.
Abbildung 19 zeigt den Verlauf des CPA-Serumspiegels in diesem Zeitraum exemplarisch für Proband 6 vor dem Hintergrund der korrespondierenden Testosteron-Kurve.

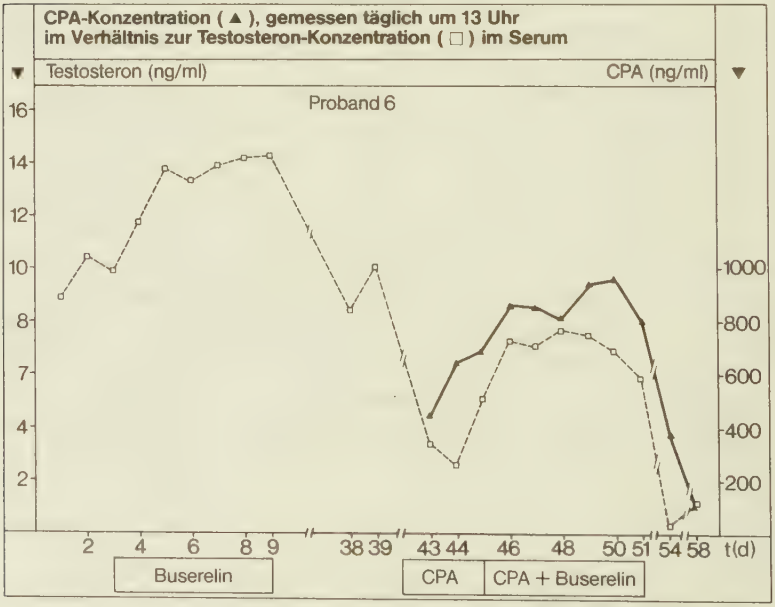

Abb. 19

Abbildung 20 zeigt die Kurve durch die Mediane der CPA-Konzentrationen je Meßtag für n = 9 vor dem Hintergrund der entsprechenden Testosteron-Kurve. Zwischen dem 44. und 51. Versuchstag verliefen die gemittelten CPA-Spiegel zwischen 450 und 600 ng/ml Serum relativ konstant.

Damit lagen die unter dem verabreichten Regime - 3 x 50 mg CPA/Tag - erzielten CPA-Spiegel im Mittel um einen Faktor von ca. 100 höher als die gleichzeitig gemessenen Testosteronspiegel.

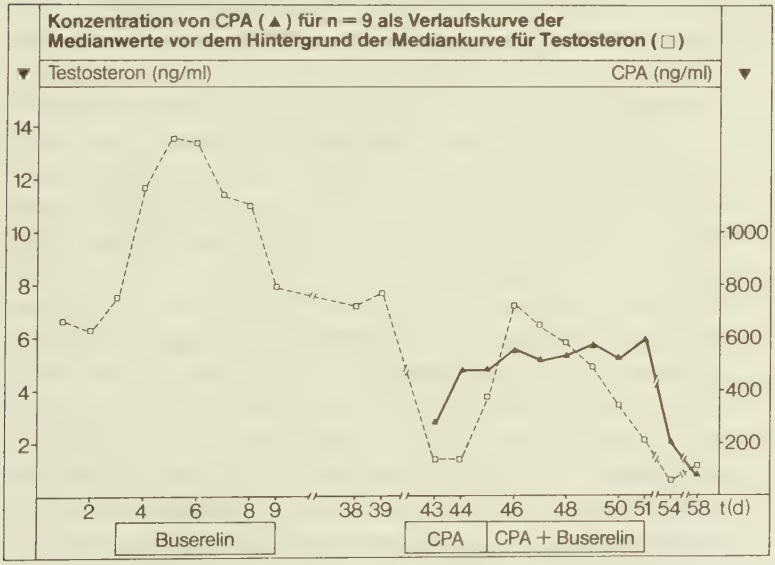

Abb. 20

4.5. Nachuntersuchung

Die im Rahmen der Nachuntersuchung durchgeführte internistische Untersuchung ergab bei keinem der Probanden einen klinisch relevanten Befund.
Laborchemisch wurden bei drei Probanden im Vergleich zu den Vorwerten von der Norm abweichende Veränderungen je eines Parameters gefunden. Davon fand sich in zwei Fällen eine leicht erhöhte Kaliumkonzentration, in einem anderen Fall eine Verminderung des Serumeisens.
Die übrigen sieben Probanden zeigten keinerlei Abweichungen von den Vorwerten.

Unter CPA waren Störungen der Spermatogenese sowie deren Rückbildung nach üblicherweise drei Monaten zu erwarten (65, 84).
Die während der Wash-out-Phase II durchgeführten Ejakulatuntersuchungen zeigten bei neun von zehn Probanden (einschließlich Proband 1, der Placebo statt CPA erhalten hatte) im Vergleich zur Voruntersuchung Veränderungen, die unterschiedlich stark ausgeprägt waren.
Die am häufigsten veränderten Parameter waren der Fruktosegehalt und der Anteil lebender Spermatozoen im Eosintest, die bei jeweils acht Probanden gegenüber den Vorwerten erniedrigt waren. Fünf Probanden wiesen eine geringere Anzahl an Spermatozoen pro ml Ejakulat auf. Ebenfalls in fünf Fällen war die Motilität der Spermatozoen eingeschränkt. Im Differentialspermiogramm wurden bei vier Probanden Verschiebungen des Verhältnisses von pathologisch veränderten zu normalen zugunsten der pathologisch veränderten Spermatozoen gesehen.

Die drei Monate nach Versuchsende durchgeführten Kontrolluntersuchungen ergaben bei neun von zehn Probanden eine weitgehende Normalisierung des Befunds.

5. DISKUSSION

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist die Ausschaltung der Androgene, die einen stimulierenden Effekt auf androgenabhängig wachsende Tumoren bzw. Tumoranteile besitzen, Ziel der Behandlung. Eine Alternative zur Kastration stellen LH-RH-Agonisten dar, mit denen vergleichbar niedrige Testosteronspiegel erreicht werden (1, 9, 46, 86, 91, 94). Aus diesem Grund und wegen ihrer Nebenwirkungsarmut haben LH-RH-Agonisten in jüngster Zeit vermehrt Interesse gefunden und werden bereits in größerem Umfang angewandt. In klinischen Studien zeigte sich, daß die Testosteronbiosynthese über Monate supprimiert bleibt (9, 86, 91, 94).

Dem Wirkprinzip dieser Substanzen inhärent ist eine - grundsätzlich unerwünschte - initiale Stimulation der Gonaden, die ihrer Suppression vorausgeht und etwa 1 - 3 Wochen dauern kann (1, 91, 94). Ob sich dieser Testosteronanstieg langfristig negativ im Sinne einer Tumorprogression und einer Verschlechterung der Prognose auswirkt, ist zur Zeit noch nicht beurteilbar. Diese Frage kann nur durch kontrollierte Langzeitstudien: Orchiektomie versus LH-RH-Agonisten beantwortet werden.

Da jedoch prinzipiell eine Tumorstimulation durch das passager erhöhte Testosteron nicht ausgeschlossen ist, werden zunehmend Antiandrogene, die die Wirkung von Androgenen auf Rezeptorebene hemmen, als Zusatzmedikation zu LH-RH-Agonisten diskutiert (4, 10, 25, 48). Erste Ergebnisse des Einsatzes von Buserelin kombiniert mit Antiandrogenen mit rein peripherem Wirkungsmechanismus (Flutamid, Anandron), bei Karzinompatienten liegen vor und sprechen für ein solches Behandlungsprinzip (48, 50).

Der Nachteil eines Testosteronpeaks in der Anfangsphase einer medikamentösen Kastration durch LH-RH-Agonisten wurde unlängst durch Beobachtungen an Patienten bestätigt. Unter Monotherapie mit Buserelin wurden im Rahmen klinischer Studien verschiedentlich Zeichen einer zumindest transienten Tumorstimulation gesehen. So kam es im zeitlichen Zusammenhang mit dem initialen Testosteronanstieg zu Erhöhungen der sauren Prostataphosphatase (37). Andere Untersucher berichteten von einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik wie Zunahme der Harnretention und/oder verstärkten Metastasenschmerzen (1, 10, 23). Diese Beobachtungen sprechen für die Notwendigkeit und Folgerichtigkeit einer antiandrogenen Zusatztherapie mit dem Ziel, einen kompletten Androgenentzug am Erfolgsorgan zu erreichen.

Da LH-RH-Agonisten die Androgenproduktion in der Nebennierenrinde nicht beeinflussen und somit nicht zu einer kompletten Androgendeprivation führen (48, 50), erscheint der Einsatz von Antiandrogenen auch über die Phase der initialen Stimulation von HVL und Gonaden hinaus sinnvoll.
Am Tumormodell - Dunning R-3327 H Prostatatumoren der Ratte - konnte allerdings ein Synergismus von LH-RH-Agonisten und Flutamid in bezug auf die Hemmung des Tumorwachstums nicht bestätigt werden. Die Kombination war weniger wirksam als der LH-RH-Agonist allein (70).

Neben reinen Antiandrogenen stehen steroidale Antiandrogene wie Cyproteronacetat zur Verfügung, die neben ihrer Hemmwirkung auf Rezeptorebene über zentrale Mechanismen die Testosteronbiosynthese in den Leydig-Zellen hemmen (76).

In der vorliegenden Untersuchung sollte an gesunden männlichen Versuchspersonen durch intraindividuellen Vergleich geprüft werden, ob die durch den LH-RH-Agonisten Buserelin initial ausgelöste LH- und Testosteronstimulation durch die antigonadotrope Wirkung von CPA abgeschwächt werden kann, und es sollten Rückschlüsse für die Therapie des Prostatakarzinoms gezogen werden.

Die Ergebnisse zeigen, daß CPA den Stimulationseffekt von Buserelin auf Testosteron und LH vermindert.

Ausmaß und Verlauf der Testosteronerhöhung nach Verabreichung von 3 x 500 µg Buserelin subcutan täglich über 7 Tage, der zur Zeit für die Therapie des Prostatakarzinoms initial empohlenen Dosis, bestätigen zunächst die Gesetzmäßigkeit des unter LH-RH-Agonisten initial auftretenden Testosteronpeaks. Wie erwartet, waren die Buserelin-induzierten Veränderungen reversibel (80): Nach 4wöchiger Wash-out-Phase waren die Vorwerte wieder erreicht. Zu Beginn von Versuchsphase II waren damit erneut Ausgangsbedingungen hergestellt.

Unter dem zunächst allein verabreichten CPA fielen die LH- und Testosteronspiegel stark ab auf Werte, die weit unter den Vorwerten lagen. Die in vielfachen Untersuchungen gefundene Verminderung der LH-Sekretion sowie der Testosteronproduktion unter CPA wurde somit bestätigt (38, 40, 41). Die Stimulation durch Buserelin unter Weitergabe von CPA in gleicher Dosis führte zwar zu LH- und Testosteronanstiegen, die sich jedoch von den Stimulationseffekten unter Buserelin allein deutlich unterschieden. Die Testosteronkonzentrationen lagen jeweils unter den an den entsprechenden Tagen

bei Buserelin-Gabe gemessenen Werten. Das gilt mit Einschränkungen auch für LH, wobei die Abschwächung des Buserelin-Effekts erst ab dem dritten Tag der Kombinationsphase eintrat. Die für den Durchschnitt aller Probanden ermittelten Flächen unter der LH- bzw. Testosteronkurve waren in der Kombinationsphase signifikant kleiner als in der Buserelin-Monophase. Es kann geschlossen werden, daß die Abschwächung des Buserelin-Effekts Resultat der CPA-Gabe ist. Das wird gestützt durch die unveränderten Stimulationswerte des Kontrollprobanden ohne CPA-Einnahme.

Die beobachteten Wirkungen auf LH stehen im Einklang mit einer unter CPA abgeschwächten LH-Antwort auf LH-RH-Stimulation, Ergebnisse, die in Untersuchungen an männlichen Probanden oder Patienten nach CPA-Gabe unterschiedlicher Dosis und Dauer gewonnen wurden. Nach CPA-Verabreichung für die Dauer von 8 oder 14 Tagen (45), 4 Wochen (58) und 2 - 12 Monaten (21, 58) kam es regelmäßig zu einer gegenüber Kontrollen verminderten LH-Sekretion im LH-RH-Stimulationstest. Nach noch kürzerer Anwendungszeit von CPA wurden solche Tests - analog zum Vorgehen im vorliegenden Versuch - bisher nicht durchgeführt.

Eine systematische Wirkung der Behandlungsregime auf periphere Prolaktinspiegel ließ sich in der vorliegenden Untersuchung nicht feststellen. In der Buserelin-Monophase wurden keine Abweichungen vom Vorwertlevel gemessen. Die bisher bekannt gewordenen Ergebnisse der Erfassung des Einflusses von LH-RH-Agonisten auf Prolaktinspiegel bei Patienten mit Prostatakarzinom sind widersprüchlich. Einerseits wurde keine Wirkung (94), andererseits ein Absinken (37) von Prolaktin beobachtet. Die im zur Diskussion stehenden

Versuch durchgeführten engmaschigen Bestimmungen von Prolaktin sprechen eher dafür, daß Buserelin während Kurzzeitapplikation keine Wirkung auf Prolaktin ausübt.
Auch in der CPA-Monophase traten keine wesentlichen Veränderungen auf.
Während der CPA-/Buserelin-Kombiphase fiel auf, daß einige Probanden gleichzeitig zu drei Meßzeitpunkten erhöhte Prolaktinspiegel aufwiesen. Wegen des episodenhaften Charakters der isolierten Spitzen kommt hier jedoch eine substanzspezifische Ursache kaum in Betracht. Außerdem ist Prolaktin ein sehr empfindlich und auf unspezifische Reize reagierender Parameter, so daß zahlreiche Faktoren zu anekdotischen Anstiegen führen können (39).

Die in der hier vorgestellten Untersuchung erhobenen Spermiogrammbefunde deuten daraufhin, daß die verabreichten Substanzen einen Einfluß auf die Spermatogenese besitzen. Die unter diesen Bedingungen zu erwartenden Veränderungen (65, 80, 84) waren im Kurzzeittest reversibel. Für CPA ist die Reversibilität auch nach Langzeitapplikation nachgewiesen (65, 84).
Für im Rahmen der Therapie hormonabhängiger Tumoren eingesetzte Substanzen ist dieser Aspekt jedoch nicht von Bedeutung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, daß CPA neben der bekannten antiandrogenen Wirkung am Rezeptor auch unter den Bedingungen einer HVL-Stimulation durch LH-RH-Agonisten über einen zentralen Mechanismus die Testosteronkonzentration vermindert.

Sie sprechen dafür, CPA in Kombination mit LH-RH-Agonisten bei Karzinompatienten einzusetzen.
Ob zwischen den derzeit verfügbaren Antiandrogenen im Hinblick auf klinische Ergebnisse Unterschiede bestehen, müssen langfristig kontrollierte Vergleichsstudien an Patienten zeigen. Dabei werden sicherlich auch Verträglichkeitsaspekte eine Rolle spielen.

Für CPA konnte gezeigt werden, daß der initiale Stimulationseffekt von LH-RH-Agonisten auf HVL und Gonaden abgeschwächt wird.
Von Flutamid ist, da es keine zentrale Hemmwirkung besitzt und - allein verabreicht - bei intakter Hypothalamus-HVL-Gonaden-Achse zu einem LH- und Testosteronanstieg führt (35, 45, 61, 66), ein solcher inhibitorischer Effekt nicht zu erwarten.
Nach 14tägiger Applikation von Flutamid bei jungen Probanden war die LH-Antwort im LH-RH-Stimulationstest gegenüber der bei einer Gruppe, die Placebo erhalten hatte, jedenfalls nicht verändert (45). Allerdings war auch keine Verstärkung festzustellen, wie sie in einer tierexperimentellen Versuchsanordnung gesehen wurde. Intakte männliche Ratten hatten nach 7tägiger Verabreichung eines reinen Antiandrogens im LH-RH-Stimulationstest eine LH-Antwort gezeigt, die im Vergleich mit unbehandelten Kontrollen um ein Vierfaches verstärkt war (68). Bei Patienten führte die Behandlung mit einem LH-RH-Agonisten kombiniert mit einem Flutamid-ähnlichen Antiandrogen zu deutlichen initialen Testosteronanstiegen (49). Die Deutung dieser Befunde ist allerdings eingeschränkt, da der Vergleich zum LH-RH-Agonisten als Monotherapie fehlt.

In tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten erwiesen sich beide Antiandrogene - Flutamid und CPA - kombiniert mit einem LH-RH-Agonisten als gleich wirksam in bezug auf Verminderung der Gewichte von Prostata und Samenblasen (31, 48).
Bezüglich hormoneller Parameter zeigten jedoch vergleichende Untersuchungen von Flutamid oder CPA, jeweils kombiniert mit einem LH-RH-Agonisten oder allein verabreichtem LH-RH-Agonisten die deutlichste Hemmwirkung auf die Hypophyse für die Kombination mit CPA (31).
Zumindest theoretisch ist für die Kombination eines reinen, nicht zentral hemmenden Antiandrogens mit einem LH-RH-Agonisten ein Synergismus im Sinne eines LH- und Testosteronanstiegs, der über den jeweiligen Monoeffekt hinausgeht, beim Menschen nicht auszuschließen.

Für die antiandrogene Wirksamkeit ist das Verhältnis der Konzentrationen von Antiandrogen und Androgen am Zielorgan bedeutsam. Wenn auch periphere Spiegel von Testosteron und jeweiligem Antiandrogen kein direktes Maß der Relation im Prostatagewebe darstellen, bieten sie doch einen gewissen Anhaltspunkt.
In dieser Hinsicht besitzt CPA aufgrund des am Beispiel Buserelin nachgewiesenen Antagonismus zu LH-RH-Agonisten in bezug auf den initialen LH- und Testosteronanstieg einen Vorteil gegenüber Antiandrogenen, die nicht über diesen - neben der Wirkung am Rezeptor - zusätzlichen Effekt verfügen.
Im Hinblick auf die eingangs formulierte Fragestellung der möglichen Anwendbarkeit von CPA in Kombination mit LH-RH-Agonisten lassen die Ergebnisse dieser Unter-

suchung und die auf dieser Grundlage angestellen Überlegungen den Schluß zu, daß CPA

a) wegen seiner bekannten antiandrogenen Wirkung am Rezeptor,

b) wegen seiner im vorliegenden Versuch auch unter den Bedingungen gleichzeitiger HVL-Stimulation durch einen LH-RH-Agonisten nachgewiesenen antigonadotropen und damit Testosteron-senkenden Wirkung

als Ergänzung der medikamentösen Kastration durch LH-RH-Agonisten geeignet und anderen, insbesondere reinen Antiandrogenen gleichwertig, möglicherweise überlegen ist.

Wie gezeigt wurde, ließ sich der Stimulationseffekt von Buserelin auf LH und Testosteron durch CPA abschwächen.
Obwohl die Wirkung noch zirkulierender Androgene an der Prostata durch CPA blockiert wird, wäre eine weitere Verminderung des Testosteronpeaks unter Umständen wünschenswert und könnte möglicherweise durch eine Dosissteigerung von CPA oder eine Verlängerung der Prämedikationsphase unter sonst denselben Gegebenheiten wie im vorliegenden Versuch erreicht werden. Andererseits ist es denkbar, daß die hier geprüfte Dosis beim älteren Patienten, der im Vergleich zum jüngeren Mann ein weniger reagibles HVL-Gonadensystem besitzt (33), bereits zu einer ausgeprägteren Hemmung des Stimulationseffekts führt.

Welches CPA-Regime als Prämedikation vor Verabreichung von LH-RH-Agonisten und - im Sinne eines kompletten Androgenentzugs - als Zusatztherapie bei Karzinompatienten das günstigste ist, muß sich in klinischen Studien erweisen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die während medikamentöser Kastration durch LH-RH-Agonisten initial vermehrte LH- und besonders Testosteronproduktion stellt einen Nachteil dieser Substanzen für ihre Anwendung bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, dessen Wachstum in der Mehrzahl der Fälle durch Androgene stimuliert wird, dar. Das wurde in letzter Zeit anhand von klinischen Beobachtungen mehrfach bestätigt, woraufhin der zusätzliche Einsatz von Antiandrogenen zunehmend diskutiert wird. Antiandrogene vermögen die Wirkung von Androgenen am Erfolgsorgan zu antagonisieren.
Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Einfluß des steroidalen antigonadotrop wirksamen Antiandrogens Cyproteronacetat (CPA) auf den durch den LH-RH-Agonisten Buserelin induzierten initalen LH- und Testosteronanstieg zu prüfen. Ferner sollte untersucht werden, ob eine Kombination von CPA und Buserelin periphere Prolaktinspiegel beeinflußt.

Im intraindividuellen Vergleich konnte der bei 9 jungen Probanden durch 3 x 500 µg Buserelin subcutan täglich ausgelöste Anstieg der LH- und Testosteronkonzentration im Serum durch 5tägige Vorbehandlung mit und gleichzeitige Gabe von 3 x 50 mg CPA p. o. täglich statistisch signifikant vermindert werden. Prolaktin zeigte im untersuchten Kollektiv unter den verabreichten Substanzen nur geringfügige Veränderungen, die als zufallsbedingt angenommen werden können.

Demnach läßt sich mit CPA der unerwünschte LH- und Testosteronpeak, der in der Initialphase einer Anwendung von LH-RH-Agonisten in der Regel auftritt, abschwächen. Im Hinblick auf einen möglichen Einsatz von CPA als Ergänzung der medikamentösen Kastration mit LH-RH-Agonisten stellt dieser Effekt auch einen Vorteil gegenüber reinen Antiandrogenen dar. Diese besitzen zwar den gleichen peripheren Wirkmechanismus wie CPA, stimulieren jedoch aufgrund zentraler Mechanismen Hypophyse und Gonaden.

Ob eine noch ausgeprägtere Hemmung des LH- und Testosteronanstiegs - möglicherweise durch eine im Vergleich zum vorliegenden Versuch höhere CPA-Dosis oder eine verlängerte Prämedikationszeit - erzielt werden kann, wie die Verhältnisse beim Patienten aussehen und welche klinische Relevanz die Befunde für die kombinierte Anwendung von Antiandrogenen und LH-RH-Agonisten beim Prostatakarzinom haben, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

7. LITERATUR

1) AHMED, S. R., GRANT, J., SHALET, S. M., HOWELL, A., CHOWDHURY, S. D., WEATHERSON, T., BLACKLOCK, N. J.
Preliminary report on use of depot formulation of LHRH analogue ICI 118630 (Zoladex) in patients with prostatic cancer
Brit. Med. J., 290:185-187 (1985)

2) AKHTAR, F. B., MARSHALL, G. R., WICKINGS, E. J., NIESCHLAG, E.
Reversible induction of azoospermia in rhesus monkeys by constant infusion of a gonadotropin-releasing hormone agonist using osmotic minipumps
J. Clin. Endocrinol. Metab., 56:534-540 (1983)

3) AUCLAIR, C., KELLY, P. A., LABRIE, F., COY, D. H., SCHALLY, A. V.
Inhibition of testicular luteinizing hormone receptor level by treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin
Biochem. Biophys. Res. Comm. 76:855-862 (1977)

4) AUCLAIR, C., GIVNER, M. L.
Medrogestone and an LHRH analogue as potential combination therapy for hormone-dependent cancers
Arch. Androl., 8:21-24 (1982)

5) BÉLANGER, A., AUCLAIR, C., FERLAND, L., CARON, S., LABRIE, F.
Time-course of the effect of treatment with a potent LHRH agonist on testicular steroidogenesis and gonadotropin receptor levels in the adult rat
J. Steroid Biochem., 13:191-196 (1980)

6) BELCHETZ, P. E., PLANT, T. M., NAKAF, Y., KEOGH, E. J., KNOBIL, E.
Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadrotropin-releasing hormone
Science, 202:631-633 (1978)

7) BERG, D., MICKAN, H., RJOSK, H.-K., ZANDER, J.
Die Behandlung anovulatorischer Patientinnen durch pulsatile Gabe von Gonadotropin-Releasinghormon
Geburtsh. u. Frauenheilk., 44:715-718 (1984)

8) BEX, F. J., CORBIN, A.
LHRH and analogs: Reproductive pharmacology and contraceptive and therapeutic utility
Frontiers in Neuroendocrinology, 8:85-151 (1984)

9) BORGMANN, V., HARDT, W., SCHMIDT-GOLLWITZER, M., ADENAUER, H., NAGEL, R.
Sustained suppression of testosterone production by the luteinising-hormone releasing-hormone agonist Buserelin in patients with advanced prostate carcinoma
A new therapeutic approach?
Lancet, 1097-1099 (1982/I)

10) BOUMIER, P., KOEGER, A.-C., CAMUS, J.-P.
Aggravation dramatique d'un cancer prostatique au début d'un traitement par un agoniste de la gonadoréline
La Presse Médicale, 14:1200-1201 (1985)

11) BRINKMANN, A. O., LINDH, L. M., BREEDVELD, D. I., MULDER, E., VAN DER MOLEN, H. J.
Cyproterone acetate prevents translocation of the androgen receptor in the rat prostate
Molecular and Cellular Endocrinology, 32:117-129 (1983)

12) BROWNING, J. Y., D'AGATA, R., STEINBERGER, A., GROTJAN, H. E., STEINBERGER, E.
Biphasic effect of gonadotropin-releasing hormone and its agonist analog (HOE766) on in vitro testosterone production by purified rat leydig cells
Endocrinology, 113:985-991 (1983)

13) BRUCHOVSKY, N.
Molecular effect of androgens and antiandrogens
In: Androgenization in women, p. 7-20, Excerpta Medica, 1980, Eds.: J. Hammerstein, U. Lachnit-Fixson, F. Neumann, G. Plewig

14) CARMEL, P. W., ARAKI, S., FERIN, M.
Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkeys: evidence for pulsatile release of Gonadotropin-Releasing hormone (GnRH)
Endocrinology, 99:243-248 (1976)

15) CATT, K. J., BAUKAL, A. J., DAVIES, T. F., DUFAU, M. L.
Luteinizing hormone-releasing hormone-induced regulation of gonadotropin and prolactin receptors in the rat testis
Endocrinology, 104:17-25 (1979)

16) CLAYTON, R. N., HARWOOD, J. P., CATT, K. J.
Gonadotropin-releasing hormone analogue binds to luteal cells and inhibits progesterone production
Nature, 282:90-92 (1979)

17) CLAYTON, R. N., CATT, K. J.
Receptor-binding affinity of gonadotropin-releasing hormone analogs: Analysis by radioligand-receptor
Endocrinology, 106:1154-1159 (1980)

18) CLAYTON, R. N., CATT, K. J.
Gonadotropin-releasing hormone receptors: Characterization, physiological regulation, and relationship to reproductive function
Endocr. Rev., 2:186-209 (1981)

19) COMITE, F., PESCOVITZ, O. H., RIETH, K. G., DWYER, A. J., HENCH, K., McNEMAR, A., LORIAUX, D. L., CUTLER, G. B.
Luteinizing hormone-releasing hormone analog treatment of boys with hypothalamic hamartoma and true precocious puberty
J. Clin. Endocrinol. Metab., 59:888-892 (1984)

20) CORBIN, A., BEX, F. J.
Physiology and contraceptive effects of LHRH and agonistic analogs in female animals
In: LHRH Peptides as Female and Male Contraceptives, pp. 68-84 (1981), Eds.: G.I. Zatuchni, J.D. Shelton, J.J. Sciarra

21) DONALD, R. A., ESPINER, E. A., COWLES, R. J., FAZACKERLEY, J. F.
The effect of cyproterone acetate on the plasma gonadotrophin response to gonadotrophin releasing hormone
Acta Endocr., 81:680-684 (1976)

22) EL ETREBY, M. F., HABENICHT, U.-F., NEUMANN, F.
Effects of the combined administration of antiandrogens with an LHRH agonist on the prostate gland of intact male rats
J. Androl., 6:84-P (1985)

23) v. ESCHENBACH, A. C., MADSEN, L., SAMAAN, N.
Treatment of advanced prostatic carcinoma with buserelin: the U.T.M.D. Anderson Hospital experience
In: Abstracts of the Symposium on treatment of advanced prostatic cancer and the role of LHRH-Superagonists, Baden near Vienna, June 20-21, 1985, p. 35, Eds.: P. Porpáczy, G. Studler

24) FAURE, N., LABRIE, F., BÉLANGER, A., LEMAY, A., RAYNAUD, J. P., VON DER OHE, M., FAZEKAS, A. T. A.
Sensitivity of luteinizing hormone and gonadal steroid responses to single intranasal administration of an LHRH agonist (Hoe-766) in young normal adult men
J. Endocrinol. Invest. 5:355-360 (1982)

25) FAURE, N., LEMAY, A., LAROCHE, B., ROBERT, G., PLANTE, R., , JEAN, C., THABET, M., ROY, R., FAZEKAS, A. T. A.
Preliminary results on the clinical efficacy and safety of androgen inhibition by an LHRH agonist alone or combined with an antiandrogen in the treatment of prostatic carcinoma
The Prostate, 4:601-624 (1983)

26) FRASER, H. M., LAIRD, N. C., BLAKELEY, D. M.
Decreased pituitary responsiveness and inhibition of the luteinizing hormone surge and ovulation in the stumptailed monkey (Macaca arctoides) by chronic treatment with an agonist of luteinizing hormone-releasing hormone
Endocrinology, 106:452-457 (1980)

27) FURR, B. J. A., NICHOLSON, R. I.
Use of analogues of luteinizing hormone-releasing hormone for the treatment of cancer
J. Reprod. Fertil, 64:529-539 (1982)

28) GELLER, J., McCOY, K.
Correlation of biological and biochemical effects of antiandrogens on rat ventral prostate
Clin. Res., 20:177 (1972)

29) GREENWOOD, F. C., HUNTER, W. M., GLOVER, J. S.
The preparation of I^{131} labelled human growth hormone of high specific radioactivity
Biochem. J., 89:114 (1963)

30) GUDMUNDSSON, J. A., NILLIUS, S. J., BERGQUIST, C.
Inhibition of ovulation by intranasal Nafarelin, a new superactive agonist of GnRH
Contraception, 30:107-114 (1984)

31) HABENICHT, U.-F., EL ETREBY, M. F., NEUMANN, F.
Short-term effects of the combination of an LH-RH agonist with different antiandrogens on the hypothalamic-hypophyseal gonadal system of the intact male rat
In: Abstract Book of the International Congress Endocrinology '85, Torino, June 5-8, 1985, Abstract 51

32) HARDT, W., SCHMIDT-GOLLWITZER, M.
Sustained gonadal suppression in fertile women with the LHRH agonist Buserelin
Clin. Endocrinol., 19:613-617 (1983)

33) HARMAN, S. M., TSITOURAS, P. D., COSTA, P. T., BLACKMAN, M. R.
Reproductive hormones in aging men. II. basal pituitary gonadotropins and gonadotropin responses to luteinizing hormone-releasing hormone
J. Clin. Endocrinol. Metab., 54:547-551 (1982)

34) HEBER, D., SWERDLOFF, R. S.
Down-regulation of pituitary gonadotropin secretion in postmenopausal females by continuous gonadotropin-releasing hormone administration
J. Clin. Endocrinol. Metab., 52:171-172 (1981)

35) HELLMAN, L., BRADLOW, H. L., FREED, S., LEVIN, J., ROSENFELD, R. S., WHITMORE, W. F., ZUMOFF, B.
The effect of Flutamide on testosterone metabolism and the plasma levels of androgens and gonadotropins
J. Clin. Endocrinol. Metab., 45:1224-1229 (1977)

36) HOFFMANN, A. R., CROWLEY, W. F.
Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone
New England J Medicine, 307:1237-1241 (1982)

37) HUHTANIEMI, I., NIKULA, H., RANNIKKO, S.
Acute and long-term effects of treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist on pituitary and testicular function of prostatic cancer patients
In: Abstracts of the Symposium on treatment of advanced prostatic cancer and the role of LHRH-superagonists, Baden near Vienna, June 20-21, 1985, p. 23
Eds.: P. Porpáczy, G. Studler

38) ISURUGI, K., FUKUTANI, K., ISHIDA, H., HOSOI, Y.
Endocrine effects of cyproterone acetate in patients with prostatic cancer
J. Urol., 123:180-183 (1980)

39) JACOBI, G. H.
Palliativtherapie des Prostatakarzinoms
Endokrinologische Grundlagen - Klinische Situation
Prolaktin - ein neues Prinzip
In: Zuckschwerdt-Verlag München 1980

40) JACOBI, G. H., HOHENFELLNER, R., SENGE, T., TUNN, U. W., DHOM, G.
Antiandrogene als Palliativtherapie beim inoperablen Prostatakarzinom: Cyproteron-Azetat
In: Aktuelle Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms, 2. Seminar für urolog. Onkologie des Berufsverbandes Deutscher Urologen e.V. 24.-26. Sept. 1982, Neu-Isenburg, Pharmaleo, Ratingen-Lintorf, 1983
Eds.: P. Faul und J. Altwein

41) JEFFCOATE, W. J., MATTHEWS, R. W., EDWARDS, C. R. W., FIELD, L. H., BESSER, G. M.
The effect of cyproterone acetate on serum testosterone, LH, FSH and prolactin in male sexual offenders
Clin. Endocrinol., 13:189-195 (1980)

42) KLIJN, J. G. M., DE JONG, F. H.
Treatment with a luteinising-hormone-releasing-hormone analogue (Buserelin) in premenopausal patients with metastatatic breast cancer
Lancet, 1213-1216 (1982/I)

43) KLIJN, J. G. M., DE JONG, F. H., BLANKENSTEIN, M. A.
Long-term LHRH-agonist treatment for metastatic breast cancer in single and combined drug regimens
J. Steroid Biochem., 20:1381 (1984)

44) KNOBIL, E., PLANT, T. M., WILDT, L., BELCHETZ, P. E., MARSHALL, G.
Control of the rhesus monkey menstrual cycle: Permissive role of hypothalmic gonadotropin-releasing hormone
Science, 207:1371-1373 (1980)

45) KNUTH, U. A., HANO, R., NIESCHLAG, E.
Effect of flutamide or cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men
J. Clin. Endocrinol. Metab., 59:963-969 (1984)

46) KOUTSILIERIS, M., TOLIS, G.
Gonadotropin-releasing hormone agonistic analogues in the treatment of advanced prostatic carcinoma
The Prostate, 4:569-577 (1983)

47) LABRIE, F., BÉLANGER, A., CUSAN, L., SÉGUIN, C., PELLETIER, G., KELLY, P. A., REEVES, J. J., LEFEBVRE, F.-A., LEMAY, A., GOURDEAU, Y., RAYNAUD, J.-P.
Antifertility effects of LHRH agonists in the male
J. Androl., 1:209-228 (1980)

48) LABRIE, F., DUPONT, A., BÉLANGER, A., LEFEBVRE, F. A., CUSAN, L., MONFETTE, G., LABERGE, J.-G., EMOND, J.-P., RAYNAUD, J. P., HUSSON, J. M., FAZEKAS, A. T. A.
New hormonal treatment in cancer of the prostate combined administration of an LHRH agonist and an antiandrogen
J. steroid. Biochem., 19:999-1007 (1983)

49) LABRIE, F., DUPONT, A., BELANGER, A., LACOURSIERE, Y., RAYNAUD, J. P., HUSSON, J. M., GAREAU, J., FAZEKAS, A. T. A., SANDOW, J., MONFETTE, G., GIRARD, J. G., EMOND, J., HOULE, J. G.
New approach in the treatment of prostate cancer: Complete instead of partial withdrawal of androgens
The Prostate, 4:579-594 (1983)

50) LABRIE, F., DUPONT, A., BELANGER, A.
Spectacular response to combined antihormonal treatment in advanced prostate cancer
In: Endocrinology, Proceedings of the 7th International Congress of Endocrinology, Quebec City, 1-7 July 1984, pp. 450-453
Eds.: F. Labrie, L. Proulx

51) LEFEBVRE, F.-A., REEVES, J. J., SÉGUIN, C., MASSICOTTE, J., LABRIE, F.
Specific binding of a potent LHRH agonist in rat testis
Molecular and Cellular Endocrinology, 20:127-134 (1980)

52) LEMAY, A., MAHEUX, R., FAURE, N., JEAN, C., FAZEKAS, A. T. A.
Reversible hypogonadism induced by a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist (Buserelin) as a new therapeutic approach for endometriosis
Fertil. Steril., 41:863-871 (1984)

53) LEYENDECKER, G.
The pathophysiology of hypothalamic ovarian failure
Diagnostic and therapeutical considerations
Europ. J. Obstet. Gyn. and Reprod. Biol., 9:175-186 (1979)

54) MASON, P., ADAMS, J., MORRIS, D. V., TUCKER, M., PRICE, J., VOULGARIS, Z., VAN DER SPUY, Z. M., SUTHERLAND, I., CHAMBERS, G. R., WHITE, S., WHEELER, M. J., JACOBS, H. S.
Induction of ovulation with pulsatile luteinising hormone releasing hormone
Brit. Med. J., 288:181-185 (1984)

55) McNEIL, L. W., McKENIA, T. J., LACROIX, A., BENVENISTE, R., RABIN, D.
Seventy-two hour infusions of LHRH in normal men: Gonadotropin and testicular steroid responses
J. Clin. Endocrinol. Metab., 49:149-151 (1979)

56) MEISTER, R., ELLMER, H., GRÜNBERG, U., HARTMANN, E., KAUFMANN, J., LAUDAHN, G., LEHNERT, J., RÖPKE, H., ROSENFELD, E.
Entwicklung eines modular aufgebauten Programmsystems zur optimalen Erfassung, Speicherung und Auswertung von Daten bei klinischen Arzneimittelprüfungen
4. Mitteilung: Anwendungsbeispiel
EDV in Medizin und Biologie, 2:38-43 (1979)

57) MENON, V., BUTT, W. R., CLAYTON, R. N., LOGAN EDWARDS, R., LYNCH, S. S.
Pulsatile administration of GnRH for the treatment of Hypogandotrophic hypogonadism
Clin. Endocrinol., 21:223-232 (1984)

58) MOLTZ, L., RÖMMLER, A., SCHWARTZ, U., HAMMERSTEIN, J.
Effects of cyproterone acetate (CPA) on pituitary gonadotrophin release and on androgen secretion before and after LH-RH double stimulation tests in men
Int. J. Androl., Suppl. 2:713-719 (1978)

59) MORTIMER, C. H., BESSER, G. M., McNEILLY, A.S.
Gonadotropin releasing hormone therapy in the induction of puberty, potency, spermatogenesis and ovulation in patients with hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction
In: Hypothalamic Hormones: Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Uses, eds. M. Motta, P. G. Crosignani and L. Martini, 325-335 (1975)

60) NEUMANN, F. STEINBECK, H.
Antiandrogens
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, p. 235 (1974), Eds.: O. Eichler, A. Farah, H. Herken, A. D. Welch

61) NEUMANN, F., JACOBI, G. H.
Antiandrogens in tumour therapy
Clinics in Oncology, 1:41-64 (1982)

62) NIEUWEBOER, B., LÜBKE, K.
Radioimmunological determination of cyproterone acetate
Hormone Res., 8:210-218 (1977)

63) NILLIUS, S. J., FRIES, H., WIDE, L.
Successful induction of follicular maturation and ovulation by prolonged treatment with LH-releasing hormone in women with anorexia nervosa
Am. J. Obstet. Gynecol., 122:921-928 (1975)

64) NILLIUS, S. J., BERGQUIST, C., WIDE, L.
Inhibition of ovulation in women by chronic treatment with a stimulatory LRH analogue - A new approach to birth control?
Contraception, 17, 6:537-545 (1978)

65) OTT, F., HOFFET, H., HODEL, H.
Über die Erholung der Spermiogenese nach Behandlung mit Cyproteronazetat
Schweiz. med. Wschr. 102:1124-1126 (1972)

66) PROUT, G. R., IRWIN, R. J., KLIMAN, B., DALY, J. J., MACLAUGHLIN, R. A., GRIFFIN, P. P.
Prostatic cancer and SCH-13521- II. histological alterations and the pituitary gonadal axis
J. Urol., 13:834-840 (1975)

67) RABIN, D.,McNEIL, L. W.
Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone-releasing hormone infusion in normal females
J. of Clinical Endocrinol. and Metabolism, 51:873-876 (1980)

68) RAYNAUD, J. P., BONNE, C., MOGUILEWSKY, M., LEFEBVRE, F. A., BÉLANGER, A., LABRIE, F.
The pure antiandrogen RU 23908 (Anandron®), a candidate of choice for the combined antihormonal treatment of prostatic cancer: A review
The Prostate, 5:299-311 (1984)

69) REDDING, T. W., SCHALLY, A. V.
Inhibition of prostate tumor growth in two rat models by chronic administration of D-Trp^6 analogue of luteinizing hormone-releasing hormone
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:6509-6512 (1981)

70) REDDING, T. W., SCHALLY, A. V.
Investigation of the combination of the agonist d-Trp-6-LH-RH and the antiandrogen Flutamide in the treatment of Dunning R-3327H prostate cancer model
The Prostate, 6:219-232 (1985)

71) SANDOW, J., RECHENBERG, W. v., JERZABEK, G., STOLL, W.
Pituitary gonadotropin inhibition by a highly active analog of luteinizing hormone-releasing hormone
Fertil. Steril., 30:205-209 (1978)

72) SANDOW, J., VON RECHENBERG, W., BAEDER, C., ENGELBART, K.
Antifertility effects of an LH-RH analogue in male rats and dogs
Int. J. Fertil., 25:213-221 (1980)

73) SANDOW, J., CLAYTON, R. N., KUHL, H.
Pharmacology of LH-RH and its analogues
In: Endocrinology of human infertility: New aspects pp. 221-246 (1981)
Eds.: P. G., Crosoghani, P. L. Rubin

74) SANDOW, J.
Die Pharmakologie des Luteinisierungshormon-Releasing Hormons (LHRH, Gonadorelin)
Akt. Dermatol., 8:206-210 (1982)

75) SANDOW, J.
Clinical applications of LHRH and its analogues
Clinical Endocrinology, 18:571-592 (1983)

76) SCHACHER, A., El ETREBY, M. F., NEUMANN, F.
Einfluß von Cyproteronacetat, Flutamid und Spironolacton auf die Achse Hypothalamus-Hypophyse-Hoden bei Ratten
Akt. Urol, 15:218-225 (1984)

77) SCHALLY, A.V., ARIMURA, A., BABA, Y., NAIR, R. M. G., MATSUO, H., REDDING, T. W. DEBELJUK, L., WHITE, W. F.
Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone
Biochem. Biophys. Res. Commun., 43:393 (1971)

78) SCHALLY, A. V., KASTIN, A. J., ARIMURA, A.
Hypothalamic hormones: the link between the brain and body
American Scientist, 65:712 (1977)

79) SCHALLY, A. V., REDDING, T. W., COMARU-SCHALLY, A. M.
Inhibition of prostate tumors by agonistic and antagonistic analogs of LH-RH
The Prostate, 4:545-552 (1983)

80) SCHÜRMEYER, TH., KNUTH, U. A., FREISCHEM, C. W., SANDOW, J., AKHTAR, F. B., NIESCHLAG, E.
Suppression of pituitary and testicular function in normal men by constant gonadotropin-releasing hormone agonist infusion
J. Clin. Endocrinol. Metab., 59:19-24 (1984)

81) SCHÜSSLER, B.
Aktuelle Aspekte der Kontrazeption
155. Tagung der Mittelrheinischen Ges. für Geburtshilfe und Gynäkologie in Homburg 1983
Geburtsh. u. Frauenheilk. 44:130-131 (1984)

82) SHARPE, R. M., FRASER, H. M.
Leydig cell receptors for luteinizing hormone releasing hormone and its agonists and their modulation by administration or deprivation of the releasing hormone
Biochem. Biophys. Res. Comm., 95:256-262 (1980)

83) SINHA, Y. N., SELBY, F. W., LEWIS, U. J., VANDERLAAN, W. P.
A homologous radioimmunoassay for human prolactin
J. Clin. Endocrinol. Metab., 36:509-516 (1973)

84) STÄDTLER, F., HORN, H. J.
Veränderungen an menschlichen Hoden während einer Antiandrogen-Behandlung
Dtsch. med. Wschr., 98:1013-1019 (1973)

85) THAU, R. B.
Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and its analogs for contraception in women: a review
Contraception, 29:143-162 (1984)

86) TOLIS, G., FAURE, N., KOUTSILIERIS, M., LEMAY, A., KLIOZE, S., YAKABOW, A., FAZEKAS, A. T. A.
Suppression of testicular steroidogenesis by the GnRH agonistic analogue Buserelin (Hoe-766) in patients with prostatic cancer: studies in relation to dose and route of administration
J. steroid Biochem. 19: 995-998 (1983)

87) TREMBLAY, Y. BÉLANGER, A.
Reversible inhibition of gonadal functions by a potent gonadotropin-releasing hormone agonist in adult dog
Contraception, 30:483-497 (1984)

88) TUKEY, J. W.
Exploratory data analysis
Addison-Wesley Publishing Company, 1977

89) VALK, T. W., CORLEY, K. P., KELCH, R. P., MARSHALL, J. C.
Hypogonadotropic hypogonadism: hormonal responses to low dose pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone
J. Clin. Endocrinol. Metab., 51:730 (1980)

90) VICKERY, B. H. McRAE, G. I.
Effects of continuous treatment of male baboons with superagonists of LHRH
Int. J. Fertil., 25:179-184 (1980)

91) WALKER, K. J., TURKES, A. O., TURKES, A., ZWINK, R., BEACOCK, C., BUCK, A. C., PEELING, W. B., GRIFFITHS, K.
Treatment of patients with advanced cancer of the prostate using a slow-release (depot) formulation of the LHRH agonist ICI 118630 (Zoladex®)
J. Endocr., 103, R1-R4 (1984)

92) WALKER, K. J., NICHOLSON, R. I., TURKES, A., DYAS, J., WILLIAMS, M., BLAMEY, R., PLOWMAN, N., GRIFFITHS, K.
Clinical evaluation of the LH-RH agonist ICI 118630 (ZOLADEX) in pre and postmenopausal women with advanced breast cancer
J. Endocr., 104, suppl.:117 (1985)

93) WENDT, H., HÜMMELINCK, R.
Die Wirkung von Cyproteronacetat auf einige endokrinologische Parameter
In: Androgenisierungserscheinung bei der Frau - Akne Seborrhö, androgenetische Alopezie und Hirsutismus, pp. 264-271 (1979),
Eds.: J. Hammerstein, U. Lachnit-Fixson, F. Neumann, G. Plewig

94) YAMANAKA, H., MAKINO, T., YAJIMA, H., SARUKI, K., SHIDA, K.
Efficacy of (D-LEU^{6})-DES GLY-NH$_2^{10}$-LHRH Ethylamide against prostatic cancer
The Prostate, 6:27-34 (1985)

95) YEN, S. S. C., CASPER, R. F.
Induction of luteolysis in the human by a super-active LRF-agonist; Implication for fertility control
The Endocrine Society, 61st Annual Meeting
Endocrinology, 104:A-181 (1979)

96) YEN, S. S. C.
Clinical applications of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs
Fertil. Steril., 39:257-266 (1983)

97) YEO, T., GROSSMANN, A., BELCHETZ, P., BESSER, G. M.
Response of luteinizing hormone from columns of dispersed rat pituitary cells to a highly potent analogue of luteinizing hormone releasing hormone
J. Endocr., 91:33-41 (1981)

8. ANHANG

Konzentration von Testosteron im Serum ng/ml)

Prüfzeit 1.1 = Prüftag 1, 9.00 Uhr
Prüfzeit 1.2 = Prüftag 1, 13.00 Uhr
Prüfzeit 1.3 = Prüftag 1, 17.00 Uhr

Proband / Prüfzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.1	12.1	9.1	5.4	10.6	4.4	11.7	10.3	3.1	4.0	6.6
1.2	11.9	6.5	4.1	8.9	3.5	8.1	7.5	2.5	2.8	10.3
1.3	4.0	4.1	4.5	8.8	3.4	7.0	5.9	2.1	3.5	8.3
2.1	9.8	7.1	5.1	10.1	5.2	12.4	7.5	3.1	2.5	12.3
2.2	5.7	7.5	6.7	10.4	3.1	10.8	6.5	2.9	3.4	8.4
2.3	6.7	4.1	3.8	7.3	3.6	8.3	5.4	2.3	3.2	6.3
3.1	12.2	7.9	5.6	12.2	3.9	11.0	8.7	3.4	3.8	7.5
3.2	10.0	9.7	7.2	13.3	4.0	9.6	8.8	3.3	3.6	9.1
3.3	10.5	9.3	5.7	9.3	4.5	10.2	6.2	3.8	5.2	8.8
4.1	15.8	13.0	9.1	12.8	7.1	14.4	15.8	7.1	6.8	13.2
4.2	15.5	12.2	8.7	11.1	7.9	10.5	12.8	6.7	4.0	14.2
4.3	12.5	12.5	9.3	11.3	6,9	10.4	12.6	6.7	5.0	12.3
5.1	12.7	14.4	9.7	14.9	10.0	14.8	11.7	8.1	7.2	16.3
5.2	13.9	12.5	10.1	16.6	6.4	16.0	18.3	5.0	4.4	15.5
5.3	17.6	13.7	9.4	10.8	5.4	10.7	14.4	5.0	6.0	16.1
6.1	12.3	16.7	10.9	15.5	8.0	12.7	13.0	8.0	6.1	15.0
6.2	11.6	13.5	8.5	15.6	6.2	13.7	14.1	6.1	7.9	14.3
6.3	16.0	10.5	11.0	11.2	5.1	13.6	14.5	5.2	5.4	13.5
7.1	19.7	12.0	10.0	16.1	6.5	14.4	15.7	8.4	6.4	13.2
7.2	15.4	12.8	7.8	12.0	8.0	14.1	14.6	4.4	5.1	11.0
7.3	11.1	9.1	7.1	12.0	5.2	13.2	16.0	6.8	5.9	11.5
8.1	12.6	11.0	8.8	15.5	8.0	16.5	13.8	6.7	8.0	15.1
8.2	19.4	12.4	7.8	16.1	6.3	14.1	13.3	6.7	8.8	11.1
8.3	14.7	9.5	6.3	13.2	4.9	12.1	15.0	6.7	5.9	12.4
9.1	15.0	7.9	8.5	13.9	6.2	15.2	13.8	8.2	6.7	11.3
9.2	12.8	8.5	8.6	12.9	4.5	15.0	13.8	5.8	4.9	13.9
9.3	11.1	6.1	6.5	7.5	5.7	12.6	16.1	5.2	4.1	11.4

Proband / Prüfzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
38.1	9.3	8.7	6.6	9.8	4.2	9.2	8.0	3.9	5.6	16.0
38.2	6.7	6.8	6.0	8.4	2.3	8.6	9.5	2.8	3.3	11.7
38.3	5.3	6.0	5.6	7.1	2.6	7.3	8.5	3.0	3.1	15.5
39.1	8.8	9.5	7.9	10.2	3.7	13.3	10.3	2.3	4.0	11.5
39.2	8.8	8.0	5.6	6.4	3.3	10.0	7.7	2.6	2.8	12.5
39.3	6.8	5.5	6.3	6.6	1.9	6.9	6.1	2.3	2.4	16.5
43.1	13.2	2.3	2.3	4.9	1.4	4.5	5.2	1.2	1.6	9.2
43.2	11.9	0.8	1.0	2.0	0.8	2.9	2.7	1.0	0.7	8.3
43.3	8.4	1.2	1.0	1.2	0.8	2.9	-	1.0	0.7	4.7
44.1	7.1	1.5	2.8	2.0	1.5	4.8	3.7	1.4	1.9	3.0
44.2	6.7	1.3	1.2	1.9	0.6	2.3	2.5	1.1	0.6	0.7
44.3	7.1	0.7	0.8	0.8	0.7	0.8	4.1	0.7	0.6	0.4
45.1	10.0	1.1	3.0	2.6	1.4	3.2	3.9	1.3	1.7	2.7
45.2	11.4	3.1	2.5	5.7	1.4	4.8	4.4	1.1	1.4	8.5
45.3	6.9	4.2	2.8	3.6	1.2	5.3	4.1	1.3	1.9	8.9
46.1	15.1	8.2	4.6	8.8	5.1	8.4	7.1	2.9	3.5	8.6
46.2	15.5	7.0	4.6	7.9	3.8	6.0	6.8	3.9	2.2	8.6
46.3	13.7	9.0	4.3	8.1	4.3	7.4	8.9	3.4	3.6	10.3
47.1	13.3	8.0	6.9	14.9	6.8	7.7	11.5	5.7	5.2	16.8
47.2	15.9	5.6	7.2	12.0	5.4	7.7	13.8	5.4	3.1	17.4
47.3	14.8	4.5	5.0	10.5	5.3	6.0	7.5	3.6	3.3	4.8
48.1	16.1	7.6	6.5	15.0	7.2	8.2	11.4	4.5	4.4	9.6
48.2	11.8	6.1	4.8	9.9	4.7	7.4	11.7	3.9	2.6	8.5
48.3	14.7	3.5	4.9	8.4	5.2	7.5	8.4	4.9	2.4	12.9
49.1	14.9	5.8	6.1	10.3	5.5	8.6	12.1	5.5	3.5	11.0
49.2	16.4	3.8	4.3	10.9	5.9	7.9	8.7	3.2	3.0	13.6
49.3	13.4	1.6	4.2	6.8	2.2	5.9	6.2	2.5	2.4	12.2
50.1	18.9	2.4	4.5	7.9	4.6	9.0	10.5	3.8	2.6	9.9
50.2	13.3	1.9	2.9	6.1	3.8	7.2	6.8	2.7	1.7	13.0
50.3	11.0	0.9	1.9	4.0	1.7	4.4	6.7	2.8	0.9	9.2

Proband / Prüfzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
51.1	13.7	1.7	2.6	5.2	<0.2	7.6	8.0	3.6	2.0	7.2
51.2	11.6	1.0	1.7	4.5	0.8	5.9	7.4	2.0	1.4	8.0
51.3	9.1	0.9	1.8	2.7	0.5	4.1	4.0	0.8	1.0	9.3
54.1	1.1	0.7	0.9	0.9	0.5	0.4	0.4	0.4	0.2	1.0
54.2	1.4	0.7	0.7	0.7	0.3	<0.2	0.5	0.2	0.5	1.2
54.3	1.4	0.3	0.6	0.5	0.3	0.3	0.5	<0.2	0.2	1.3
58.1	8.9	1.4	1.6	2.4	0.3	1.5	1.5	0.6	0.6	2.2
58.2	6.1	0.9	1.0	2.8	0.3	1.4	1.0	0.3	0.3	3.1
58.3	6.6	0.3	0.7	1.4	<0.2	0.5	0.9	0.2	0.3	1.4

Konzentration von LH im Serum (ng/ml)

Prüfzeit 1.1 = Prüftag 1, 9.00 Uhr
Prüfzeit 1.2 = Prüftag 1, 13.00 Uhr
Prüfzeit 1.3 = Prüftag 1, 17.00 Uhr

Proband / Prüfzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.1	49,6	37,6	33,3	36,0	25,8	28,7	29,9	31,5	44,4	41,0
1.2	88,7	42,9	55,5	39,2	35,6	40,6	40,2	20,1	28,4	29,0
1.3	60,5	39,4	24,2	49,3	42,8	53,0	24,6	25,1	35,1	31,9
2.1	63,2	26,5	31,3	60,0	33,7	43,1	37,1	33,5	22,2	36,6
2.2	69,5	26,3	53,0	50,8	45,8	39,6	38,0	22,2	32,7	46,5
2.3	61,0	41,9	18,8	37,1	42,0	65,3	28,8	35,1	39,4	47,4
3.1	48,3	43,8	23,9	44,6	25,9	40,5	30,5	28,9	34,3	29,6
3.2	332,5	222,4	254,9	181,5	369,2	204,2	173,1	179,2	183,2	210,9
3.3	438,1	222,5	284,5	167,5	357,3	233,4	178,4	177,4	172,7	173,2
4.1	704,4	233,6	399,8	274,1	398,7	338,4	403,6	331,1	328,4	302,8
4.2	516,8	171,1	274,9	308,8	280,6	249,4	304,7	222,8	276,7	217,5
4.3	327,2	110,5	190,3	180,7	167,4	193,9	215,3	161,0	196,3	158,8
5.1	386,7	97,5	126,5	129,6	146,1	180,9	213,2	150,1	156,0	132,2
5.2	290,0	88,5	124,4	145,1	136,4	148,6	153,6	111,5	162,5	120,4
5.3	190,0	78,1	84,8	98,7	101,4	138,4	139,3	114,4	115,2	88,7
6.1	199,8	89,1	98,5	100,3	104,1	143,0	184,4	124,7	103,2	90,3
6.2	180,8	91,4	114,2	124,2	141,9	132,8	167,3	107,8	127,2	95,7
6.3	150,7	68,6	75,8	87,5	102,7	108,1	111,0	79,8	93,4	75,8
7.1	183,8	70,3	77,1	87,8	89,0	141,8	137,1	106,9	88,2	85,1
7.2	171,7	80,2	94,5	123,0	103,3	126,3	141,8	87,7	110,5	91,0
7.3	132,3	64,0	69,8	81,8	79,5	109,7	119,3	74,5	74,4	72,1
8.1	230,4	56,7	72,1	94,3	87,0	133,4	120,7	98,3	90,1	69,1
8.2	124,0	67,9	85,2	99,2	75,7	111,7	118,6	75,3	75,9	82,3
8.3	109,8	49,2	60,2	71,2	67,1	95,8	85,9	53,0	72,1	58,6
9.1	134,7	52,0	51,4	77,2	68,4	94,6	100,3	74,9	64,1	42,8
9.2	101,6	50,2	65,5	86,0	65,2	90,0	106,2	64,4	61,3	59,2
9.3	79,6	38,0	52,1	68,6	54,9	79,4	85,2	43,0	58,4	56,3

Proband / Prüfzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
38.1	30,3	47,0	36,8	34,7	25,5	23,2	36,9	21,1	20,8	61,1
38.2	97,5	33,8	26,5	32,9	21,9	36,6	22,9	24,3	52,2	37,1
38.3	57,3	23,3	37,1	35,4	30,7	54,9	25,0	43,2	23,0	43,1
39.1	44,6	31,6	23,2	29,4	16,1	32,1	47,2	34,6	31,6	29,1
39.2	55,4	29,5	27,2	23,5	21,3	31,7	47,6	19,0	26,4	39,0
39.3	66,1	37,3	32,9	19,5	25,5	35,1	28,1	39,8	33,0	46,8
43.1	44,4	13,0	13,8	20,0	9,8	19,9	13,3	13,0	12,2	30,2
43.2	75,2	16,1	8,1	16,6	12,3	15,4	15,9	22,6	17,8	14,3
43.3	37,3	10,5	12,8	17,4	11,8	21,1	-	22,5	18,3	11,9
44.1	45,5	13,7	11,3	11,4	7,8	21,6	22,9	13,9	27,4	21,8
44.2	50,3	9,4	14,0	14,9	12,7	19,1	14,4	19,8	17,4	12,9
44.3	80,2	11,6	10,4	15,0	16,2	16,9	23,5	13,9	23,6	11,4
45.1	62,9	20,6	13,3	20,9	18,4	15,8	18,5	12,7	14,8	13,5
45.2	282,0	241,4	284,2	142,9	620,2	239,7	256,2	207,4	212,1	404,5
45.3	334,0	271,1	313,2	142,5	623,5	337,0	286,1	242,6	274,1	438,8
46.1	523,7	177,6	181,4	277,9	260,2	271,5	407,5	261,5	242,3	272,0
46.2	318,4	161,1	148,1	192,5	205,8	212,1	304,3	238,2	186,6	216,3
46.3	780,5	106,5	92,5	140,7	101,0	194,5	225,1	143,9	113,7	110,2
47.1	303,6	56,0	64,3	77,6	61,5	97,5	155,8	111,3	66,7	63,1
47.2	208,2	50,5	66,6	69,6	51,2	69,4	117,6	100,4	73,3	68,7
47.3	144,7	42,0	45,7	59,6	42,3	75,3	90,3	66,5	55,8	54,0
48.1	167,2	48,0	50,4	44,1	41,6	77,3	85,8	63,9	52,4	52,1
48.2	182,4	42,1	56,1	68,4	53,0	73,0	86,4	50,3	54,9	60,4
48.3	122,7	36,8	40,5	48,3	42,2	67,8	70,7	50,5	45,6	50,9
49.1	121,9	31,9	37,2	30,6	42,5	54,0	57,5	44,5	44,3	51,9
49.2	122,7	32,8	45,3	37,9	43,3	54,6	68,4	43,4	45,8	56,4
49.3	105,1	37,3	37,4	41,2	52,4	51,9	62,6	38,7	40,5	44,3
50.1	107,3	31,3	30,5	31,5	41,3	56,9	52,0	36,6	31,2	47,3
50.2	97,0	31,8	38,0	40,1	43,8	56,0	64,0	40,6	41,2	48,7
50.3	72,9	28,6	33,8	38,6	32,1	58,7	50,4	39,8	37,9	42,1

Proband / Prüfzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
51.1	110,8	27,3	31,2	26,4	31,4	44,6	45,0	43,1	34,6	34,4
51.2	95,7	30,5	34,1	33,2	34,7	45,6	54,9	37,7	39,3	42,9
51.3	77,3	27,8	32,2	33,5	35,7	41,5	52,0	39,2	37,2	37,1
54.1	28,8	16,1	16,0	13,2	18,2	16,8	15,5	15,2	23,3	17,1
54.2	33,0	12,9	15,4	13,0	18,3	18,3	13,4	16,8	19,1	17,6
54.3	46.6	13.6	9,0	-	18,1	21,3	17,2	16,4	21,0	16,1
58.1	42,1	15,8	23,1	31,7	20,1	29,4	22,7	15,7	19,7	26,5
58.2	44,3	12,9	15,9	25,7	21,3	25,3	32,4	21,2	20,2	24,6
58.3	54,8	10,8	20,1	30,0	17,7	26,3	24,4	17,5	23,6	20,2

Konzentration von Prolaktin im Serum (ng/ml)

Prüfzeit 1.1 = Prüftag 1, 9.00 Uhr
Prüfzeit 1.2 = Prüftag 1, 13.00 Uhr
Prüfzeit 1.3 = Prüftag 1, 17.00 Uhr

Proband / Prüfzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.1	4,9	6,9	7,5	9,7	3,5	5,7	4,5	5,8	10,1	5,9
1.2	3,8	8,4	5,7	5,2	5,7	6,3	3,4	1,7	4,0	3,5
1.3	7,3	10,7	7,1	5,0	5,9	6,0	2,8	1,6	4,1	3,1
2.1	5,9	5,7	8,4	11,4	3,5	7,0	5,4	5,4	5,0	11,0
2.2	5,4	5,0	3,7	5,7	9,8	7,0	4,1	5,0	3,4	7,0
2.3	5,2	8,6	4,4	4,4	3,4	8,3	2,9	7,5	5,6	4,0
3.1	4,5	7,4	7,8	9,5	5,7	4,9	4,0	3,9	5,9	4,9
3.2	5,8	6,6	4,9	5,4	7,2	4,0	3,5	4,0	5,7	6,4
3.3	8,6	9,3	6,5	4,8	8,5	8,5	3,1	5,4	3,2	4,1
4.1	6,2	6,2	12,9	5,0	7,9	7,7	5,1	5,8	6,3	9,0
4.2	4,3	8,7	6,1	6,5	4,8	7,0	6,7	3,0	4,1	2,4
4.3	10,0	8,8	5,8	5,7	8,8	6,8	4,2	4,1	4,8	4,8
5.1	4,3	5,7	11,8	4,9	4,9	7,5	5,6	5,7	5,1	6,8
5.2	4,5	8,1	5,0	5,6	8,7	6,1	5,6	3,8	5,0	4,2
5.3	3,6	9,6	6,7	5,7	10,6	10,6	3,7	8,0	4,0	4,4
6.1	7,7	9,1	7,8	9,5	6,2	8,9	6,7	5,1	5,3	3,2
6.2	5,8	7,2	5,9	5,1	4,5	6,3	3,0	2,6	4,6	4,6
6.3	6,0	8,4	5,4	12,3	5,9	12,8	6,5	5,3	3,8	6,4
7.1	15,2	7,8	8,3	10,6	10,1	8,0	6,7	6,6	5,7	7,0
7.2	4,8	6,4	7,3	7,5	5,9	3,4	7,9	5,6	7,7	6,1
7.3	14,8	13,0	7,9	3,5	4,9	5,4	3,8	7,5	2,1	4,7
8.1	4,4	7,7	9,2	7,6	5,5	12,0	5,4	11,3	7,7	7,9
8.2	5,8	6,6	6,5	5,3	16,7	7,1	4,9	4,8	4,8	5,4
8.3	6,5	12,7	12,3	6,8	6,5	15,2	3,2	8,3	9,5	6,0
9.1	9,7	9,0	6,8	8,1	6,0	8,4	5,8	5,1	6,5	6,0
9.2	9,2	11,3	6,6	8,0	14,8	6,8	3,9	9,6	7,6	6,7
9.3	4,0	13,4	6,6	7,5	4,6	8,5	5,6	10,9	3,7	8,1

Proband / Prüfzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
38.1	2,3	5,4	11,6	8,8	2,6	5,5	8,5	3,6	6,0	8,4
38.2	5,4	7,1	3,6	2,4	2,0	4,4	2,2	2,0	5,1	5,8
38.3	1,8	4,8	3,5	6,5	3,3	7,7	3,4	10,1	3,2	8,5
39.1	5,2	5,3	8,1	3,3	3,4	3,9	4,4	5,0	4,4	8,2
39.2	5,9	5,9	4,7	7,5	2,8	8,8	3,2	4,0	5,0	4,4
39.3	7,5	11,2	2,3	2,3	3,4	8,9	1,8	8,6	5,6	3,0
43.1	3,6	4,1	8,9	3,5	3,6	6,2	7,5	12,0	5,0	7,9
43.2	3,2	6,3	4,3	2,4	3,4	4,4	4,9	4,2	4,4	2,9
43.3	3,8	6,8	3,6	5,5	3,2	10,0	-	8,1	2,1	7,4
44.1	3,1	3,4	7,1	3,7	2,9	5,8	6,8	7,6	6,2	5,4
44.2	3,6	6,3	5,0	2,3	2,0	8,8	4,0	10,6	4,6	7,3
44.3	3,0	8,2	4,6	7,2	8,7	8,1	2,5	5,0	3,9	5,0
45.1	3,4	4,8	6,6	5,9	4,7	10,0	8,3	6,5	6,3	9,2
45.2	13,3	8,4	13,0	4,8	5,8	5,2	8,5	10,2	2,8	6,1
45.3	3,8	11,1	7,6	5,6	4,9	10,2	4,1	14,3	2,9	3,6
46.1	2,8	6,5	8,4	7,3	7,6	6,6	5,7	11,2	5,8	7,1
46.2	4,4	6,7	8,5	7,6	6,9	5,7	8,4	3,0	6,0	2,4
46.3	7,1	5,2	4,6	2,6	5,3	9,0	1,8	5,2	1,9	7,7
47.1	5,0	9,1	13,0	7,7	10,9	12,2	6,5	13,3	5,4	10,7
47.2	6,3	30,1	61,7	23,2	87,2	15,4	24,3	9,9	24,0	3,8
47.3	2,9	10,0	7,8	5,9	10,2	12,2	6,4	6,2	2,9	10,2
48.1	4,8	7,3	9,2	13,1	9,3	7,6	10,4	10,9	13,8	6,5
48.2	7,1	5,4	7,9	17,3	7,9	11,0	6,5	7,7	6,6	4,2
48.3	7,4	7,5	6,3	5,6	4,2	7,4	8,3	6,0	2,4	7,8
49.1	7,5	9,3	10,4	11,3	12,6	10,9	9,3	9,4	9,1	8,5
49.2	5,7	5,7	11,5	3,9	6,1	5,6	11,5	7,1	9,8	6,9
49.3	8,1	12,4	5,6	10,4	9,1	9,8	6,3	6,0	4,1	7,5
50.1	6,6	24,8	42,3	12,0	11,7	34,1	24,3	17,7	4,0	8,5
50.2	15,2	35,6	12,6	10,1	20,9	12,0	11,2	7,9	5,4	6,2
50.3	7,7	11,9	7,0	12,5	8,7	10,3	-	10,8	5,6	9,3

Proband / Prüfzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
51.1	7,6	7,6	10,2	9,0	10,9	10,5	10,7	10,9	7,4	8,7
51.2	7,5	7,5	9,8	6,3	10,0	7,8	6,8	5,9	5,5	8,3
51.3	10,3	13,9	8,0	11,3	7,1	10,1	12,0	10,1	5,6	8,4
54.1	4,7	7,1	8,6	4,9	8,3	7,3	11,0	13,0	5,1	7,5
54.2	4,3	6,0	10,0	9,4	8,1	5,6	9,8	4,0	7,6	9,3
54.3	6,6	7,3	14,1	-	7,6	19,1	6,9	7,6	3,3	9,4
58.1	3,0	6,5	17,0	12,3	7,8	9,1	12,2	15,1	8,7	9,4
58.2	17,8	10,0	9,5	8,2	6,6	7,2	9,1	8,9	5,3	5,4
58.3	5,5	10,6	11,3	8,9	10,8	10,6	7,8	7,9	6,0	5,1

Konzentration von CPA im Serum (ng/ml); Meßzeit: 13.00 Uhr

Proband / Pruftag	2	3	4	5	6	7	8	9	10
39	268	202	272	195	444	395	273	257	224
43	507	339	428	277	492	613	413	432	397
44	539	285	539	306	640	640	468	468	385
45	545	393	472	364	681	729	549	474	454
46	575	373	537	453	856	700	631	553	486
47	567	408	499	402	854	681	672	510	467
48	527	416	473	381	822	662	606	566	487
49	425	394	879	398	943	669	612	567	504
50	715	470	406	286	963	617	671	500	514
51	585	477	464	500	802	801	635	598	458
54	308	107	107	205	367	177	204	271	82
58	84	26	32	88	96	54	72	99	21

An dieser Stelle danke ich

Herrn Prof. Dr. G. Laudahn für die freundliche Überlassung des Themas und die Betreuung und Förderung bei der Anfertigung der Arbeit

Frau I. Heinze für die Durchführung der Spermiogramme.

LEBENSLAUF

8. 4. 1955	-	geboren in Minden/Westfalen als Tochter des Schlossers Karl Witthaus und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Krege
1961 - 1965	-	Besuch der Grundschule in Barkhausen an der Porta Westfalica
1965 - 1973	-	Besuch des Herder-Gymnasiums in Minden/Westfalen; Abschluß mit dem Abitur
1973 - 1979	-	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
1979	-	Übersiedelung nach Berlin und Fortsetzung des Studiums an der Freien Universität
1980 / 1981	-	Unterbrechung des Studiums und Auslandsaufenthalt in USA und Mexiko
1981 / 1982	-	Praktisches Jahr im Krankenhaus am Urban, Berlin Wahlfach: Gynäkologie
1982	-	Medizinisches Staatsexamen an der Freien Universität Berlin
20. 12. 1982	-	Approbation als Arzt
seit Februar 1983	-	Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Fachbereich Medizin der Schering AG Berlin

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen